Série A, N° 3875
N° d'Ordre
4726

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Charles FRAYSSINET

PREMIÈRE THÈSE

Étude chez le rat de l'hypertrophie compensatrice du foie après ablation partielle.

Mise en évidence d'une caractéristique du tissu hépatique selon le type de croissance.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 27 Avril 1962 devant la Commission d'examen.

M. R. WURMSER — *Président*

M^lle^ LE BRETON, M. LENDER — *Examinateurs*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538121_0020

Série A, N° 3875
N° d'Ordre
4726

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Charles FRAYSSINET

PREMIÈRE THÈSE

Étude chez le rat de l'hypertrophie compensatrice du foie après ablation partielle.

Mise en évidence d'une caractéristique du tissu hépatique selon le type de croissance.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 27 Avril 1962 devant la Commission d'examen.

M. R. WURMSER — *Président*

M^lle^ LE BRETON, M. LENDER — *Examinateurs*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

(Janvier 1962)

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

DOYEN ..... M. ZAMANSKY

G. JULIA	T	Anaylse supérieure et Algèbre supér.
DE BROGLIE	T	Théories physiques
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées
PERES	T	Mécanique des fluides et applications
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST	T	Chimie organique
CHAUDRON	T	Chimie appliquée
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie
TEISSIER	T	Zoologie
MANGENOT	T	Biologie Végétale (ORSAY)
AUGER	T	Physique quantique et Relativité
MONNIER	T	Physiologie générale
PIVETEAU	T	Paléontologie
ROCARD	T	Physique (E.N.S.)
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.)
LAFFITTE	T	Chimie générale
FAVARD	T	Géométrie supérieure
COULOMB	T	Physique du Globe
Mlle COUSIN	T	Biologie Animale (S.P.C.N.)
CHRETIEN	T	Chimie minérale
DRACH	T	Zoologie
KASTLER	T	Physique (E.N.S.)
EPHRUSSI	T	Génétique
RIVIERE	T	Géologie S.P.C.N. et sédim.
GAUTHERET	T	Biologie Végétale (P.C.B.)
LUCAS R.	T	Recherches physiques
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire
ARNULF	T	Optique appliquée
MORAND	T	Physique Enseignement
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.)
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des Fluides
DANJON	T	Astronomie
PETIT	T	Biologie maritime
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphér.
GALLIEN	T	Embryologie
EICHHORN	T	Botanique
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.)
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie Physique
THELLIER	T	Physique du Globe
L'HERITIER	T	Biologie générale (ORSAY)
GRIVET	T	Radioélectricité (ORSAY)
PONCIN	T	Mécanique générale
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des Nombres
QUELET	T	Chimie organique
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER	T	Micropaléontologie
JUNG	T	Pétrographie
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique
WIEMANN	T	Chimie organique et struct.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et Phys. céleste(ORSAY)
VASSY	T	Physique de l'Atmosphère
DESTOUCHES	T	Théories physiques
AMIEL	T	Chimie générale
HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie
J.-P. MATHIEU	T	Physique (Optique)
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
MAY	T	Zoologie (ORSAY)
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie
FELDMANN	T	Biologie végétale marine
GUINIER	T	Physique des Solides (ORSAY)
JOST	T	Physiologie comparée
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Phys. math
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral
CHOUARD	T	Physiologie végétale
MALAVARD	T	Aviation (Techn. aéronaut.)
BRELOT	T	Calcul différentiel et intégral
NORMANT	T	Synthèse organique générale
BENARD	T	Chimie minérale
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.)
DUGUE	T	Statistiques mathématiques
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie
ULRICH	T	Physiologie végétale
MARECHAL	T	Optique théorique et appliquée
KIRRMANN	T	Théories chimiques
CHADEFAUD	T	Botanique
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition
SALEM	T	Mathématiques générales
LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées
EHRESMANN	T	Topologie algébrique
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.)
GLANGEAUD	T	Géographie phys. et Géologie dynam.
GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.)
PISOT	T	Technique mathématique de la Physique
ROCH	T	Géologie
SCHATZMAN	T	Astrophysique
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.)
RIZET	T	Génétique (ORSAY)
ROUTHIER	T	Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T	Physique théorique
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.)
SOUCHAY	T	Chimie générale
AIGRAIN	T	Electrotechnique générale
BRUSSET	T	Chimie systématique
M. LEVY	T	Physique théorique des hautes énergies (ORSAY)
Mme CHAIX	T	Chimie biologique

Mme HUREL-PY		Biologie végétale (P.C.B.)
PIAUX	T	Chimie (M.P.C.)
BRUN	T	Mécanique théorique des Fluides
LEDERER	T	Chimie biologique
Mme DUBREIL	T	Mathématique (Agrégation)
Mme LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.)
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.)
COTTE	T	Physique électricité
DUBOIS J.-E.	T	Chimie organique
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.)
MICHEL A.	T	Chimie minérale (ORSAY)
OLMER	T	Energétique générale
ROUAULT	T	Electricité (ORSAY)
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée
BARCHEWITZ	T	Chimie physique
BROSSEL	T	Physique atomique
BUSER		Physiologie comparée
CAMUS		Physiologie végétale B.M.P.V.
CASTAING	T	Physique (ORSAY)
CURIEN	T	Minéralogie et Cristallographie
MOYSE	T	Physiologie végétale (ORSAY)
NOIROT		Evolution des êtres organiques
PANNETIER	T	Chimie générale (ORSAY)
POSSOMPES	T	Zoologie
PULLMANN	T	Chimie théorique
TEILLAC	T	Physique nucléaire et Radioactivité
TONNELAT	T	Biologie physico-chimique
VILLE	T	Econométrie
WILLEMART		Chimie (P.C.B.
DODE	T	Chimie (ORSAY)
FREYMANN	T	Recherches physiques
GUINOCHET	T	Biologie végétale S.P.C.N. (ORSAY)
ROLLET	T	Chimie (P.C.B.)
Mlle JOSIEN	T	Chimie S.P.C.N.
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et Théorie des Groupes
ARNOULT	T	Electronique (ORSAY)
CHAPELLE	T	Physique (ORSAY)
DELANGE	T	Mathématiques (ORSAY)
DENY	T	Mathématiques générales (ORSAY)
GERMAIN	T	Mécanique théorique des Fluides
LUCAS G.	T	Géologie
ALLARD	T	Chimie physique
BERTHELOT	T	Physique fondamentale des Hautes Energies (ORSAY)
BRICART	T	Météorologie et Physique de l'Atmosph.
Mme ALBE-FESSARD		Psychophysiologie
FRIEDEL		Physique des Solides (ORSAY)
M. JULIA		Etudes des Moléculaires naturelles complexes
LENDER	T	Biol. animale (S.P.C.N.) (ORSAY)
MAGAT		Physico-chimie des Radio-Eléments
Mlle QUINTIN	T	Electrochimie
MONOD	T	Chimie du métabolisme
BENOIT	T	Physiologie animale (ORSAY)
DE POSSEL	T	Analyse numérique
CHARLOT	T	Chimie analytique
HAISSINSKY	T	Radiochimie
LEMEE	T	Physiologie végét. (B.M.P.V.) (ORSAY)
GUERIN	T	Chimie (M.P.C.) (ORSAY)
CHATELET M.		Chimie (P.C.B.)
JEAN	T	Physique nucléaire (ORSAY)
MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.) (ORSAY)
MICHEL L.		Physique théorique des Hautes Energies (ORSAY)
BERGERARD		Zoologie (ORSAY)
BERTEIN		Electronique (ORSAY)
BOUISSIERES		Chimie des Radioéléments (ORSAY)
Mme COUTURE		Thermodynamique et Mécan. physique
ELLENBERGER		Géologie appl. sur le terr.
FRANC		Biologie animale (P.C.B.)
SCHNELL		Botanique tropicale (ORSAY)
STOLKOWSKI		Physiologie générale
ACHER		Chimie biologique (ORSAY)
BAUDOIN		Biologie animale (P.C.B.)
BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.)
BLAMONT		Géophysique Ionosphère
BOURREAU		Botanique
CURIE D.		Physique (M.G.P.)
DURAND-DELGA		Géologie
FREON	T	Chimie organique (ORSAY)
HELLER		Physiologie végétale
TORTRAT		Calcul des Probabilités
CAILLEUX		Géologie (S.P.C.N.)
MAGNAN	T	Physique (S.P.C.N.)
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appliquée à la Chimie théor. et à la Phys. nucléaire
Mlle FOURCROY		Biologie végétale (S.P.C.N.)
M^me^ CHOQUET-BRUHAT	T	Méc. analytique et Méc. céleste
Mlle VEIL		Physiologie générale
LWOFF	T	Microbiologie
SIESTRUNCK	T	Mécan. physique et expérimentale.
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires
BROCHARD	T	Physique (P.C.B.) (ORSAY)
CABANNES	T	Mécanique générale
LESIEUR	T	Mathématiques (M.P.C.) (ORSAY)
MAZET	T	Mécanique générale (ORSAY)
CAIRE		Géographie physique et Géologie dyn.
COMOLET		Mécanique des Fluides
CORABŒUF		Physiologie animale
DELLOUE		Physique de l'Exosphère
GORENFLOT		Botanique II (ORSAY)
HOUILLON		Biologie animale (P.C.B.)
JULLIEN J.		Chimie (P.C.B.)
MALGRANGE		Technique mathématique de la Phys.
OLIVIER		Anthropologie
NOZERAN	T	Botanique II (ORSAY)
BLANC-LAPIERRE		Physique (E.N.S.) (ORSAY)

SECRETAIRE GENERAL ..... R. POULLAIN

Mademoiselle LE BRETON

Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur du Centre de Recherches sur la Cellule Normale et Cancéreuse du C.N.R.S.

m'a accueilli dans son laboratoire, et m'a donné les moyens de réaliser ce travail.

Je lui suis profondément reconnaissant de l'intérêt qu'elle n'a cessé de manifester à mes recherches, du temps qu'elle a passé à discuter les résultats et de l'échange d'idées dont elle m'a fait bénéficier.

Je lui dois en outre d'avoir su faire partager à son équipe de chercheurs les soucis d'humanité et de générosité qui l'ont toujours animée, et qui font que chacun de ses élèves voue à son patron un attachement filial.

Monsieur WURMSER

Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur de l'Institut de Biologie Physico-Chimique

m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury de cette thèse, je tiens à lui en exprimer ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur LENDER

Professeur à la Faculté des Sciences

a accepté de faire partie de mon Jury, je l'en remercie vivement, ainsi que de la cordialité de son accueil.

Monsieur le Professeur TERROINE

Directeur du Centre National de Coordination des Etudes et Recherches sur la Nutrition et l'Alimentation

est depuis toujours mon parrain au C.N.R.S.

Il a suivi mon travail avec beaucoup de sollicitude, m'a aidé de ses conseils et de son autorité. Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Ce travail a été réalisé au Centre de Recherches sur la Cellule Normale et Cancéreuse du C.N.R.S., dirigé par Mademoiselle LE BRETON, Professeur à la Faculté des Sciences.

Il m'a été d'un grand réconfort moral de savoir que ce travail n'est pas destiné à rester un ouvrage isolé, mais s'intègre dans un ensemble de recherches plus vaste, centré sur le problème du cancer du foie, et par là même contribue à apporter quelque soulagement à une grande misère humaine.

Je voudrais aussi, dire à quel point la sympathie dont m'ont entouré les travailleurs de ce centre et l'ambiance amicale qui y règne ont facilité ma tâche.

J'ai une dette particulièrement lourde à l'égard de Monsieur J. CHAUVEAU et Mademoiselle Y. MOULE, Maîtres de Recherche au C.N.R.S., dont l'expérience et les conseils ont écarté bon nombre de difficultés de ma route.

Madame E. CHANY et Madame A.M. de RECONDO m'ont apporté une aide constante et ont participé à l'élaboration et à la discussion de mes résultats avec une patience et une cordialité dont je leur suis reconnaissant.

L'inlassable dévouement, la compétence et le soin de Mademoiselle E. MAYEUR, ont permis de mener à bien la partie expérimentale de ce travail ; je la remercie de l'efficacité de sa collaboration.

Je remercie également Mesdemoiselles BOULLERY et LAURENT qui ont assuré la présentation matérielle de cette thèse.

ETUDE CHEZ LE RAT DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE DU FOIE APRES ABLATION PARTIELLE. MISE EN EVIDENCE D'UNE CARACTERISTIQUE DU TISSU HEPATIQUE SELON LE TYPE DE CROISSANCE

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	
I - Les principaux types de réparation tissulaire Régénération - Cicatrisation Hypertrophie compensatrice	6
2 - Principales données acquises sur l'hypertrophie compensatrice	13
Modifications histologiques et histochimiques	15
Modifications biochimiques	17
DEUXIEME PARTIE : Techniques mises en oeuvre	22
1- Techniques physiologiques	24
2 - Techniques Biochimiques	26
3 - Analyse statistique des résultats	31
TROISIEME PARTIE : Evolution des principaux constituants hépatiques en fonction du temps après hépatectomie partielle	
Chapitre I - Organisation des expériences	32
Chapitre II - Etude de la croissance pondérale	41
Chapitre III - Evolution de l'acide désoxyribonucléique	55
Chapitre IV - Evolution de l'acide ribonucléique	59
Chapitre V - Etude de l'évolution des protéines	64

Pages

Chapitre VI - Evolution des phospholipides 69

Chapitre VII - Evolution de la composition des noyaux cellulaires 74

Conclusions de la Troisième Partie 80

QUATRIEME PARTIE : Action de la cortisone sur l'hypertrophie compensatrice du foie

Chapitre I - Problème étudié 84

Chapitre II - Action de la cortisone à doses physiologiques 88

Chapitre III - Action de la cortisone à fortes doses 97

Chapitre IV - Inaptitude de l'insuline à s'opposer à l'action inhibitrice de la cortisone 106

Conclusions de la Quatrième Partie 108

CINQUIEME PARTIE : Le problème du mécanisme moteur de l'Hypertrophie compensatrice du foie 111

SIXIEME PARTIE : Etude des relations entre les acides ribonucléiques cytoplasmiques et nucléaires dans le tissu hépatique en voie de croissance ou soumis à diverses conditions métaboliques 123

Chapitre I - Données expérimentales concernant le foie embryonnaire et néoplasique 125

Chapitre II - Essai de classification biochimique des divers états physiopathologiques affectant le foie 134

CONCLUSIONS GENERALES 141

BIBLIOGRAPHIE 150

INTRODUCTION

Dans ce mémoire, on trouvera rassemblées une partie des recherches que nous avons faites ces dernières années, elles concernent l'hypertrophie compensatrice que déclanche l'ablation des deux tiers du foie chez le Rat Wistar. Dans cette introduction, après avoir défini ce processus complexe, nous exposerons les buts que nous poursuivons et qui ont dicté le choix de ce travail ; enfin nous indiquerons le plan suivi dans le mémoire.

L'hypertrophie compensatrice, parfois appelée hypertrophie d'activité comprend l'ensemble des phénomènes de croissance que déclanche l'ablation soit de deux organes pairs, soit d'une part importante d'un organe unique. Ces phénomènes se poursuivent rapidement jusqu'à la reconstitution d'une masse de tissu suffisante pour permettre au parenchyme restant d'assurer l'accomplissement des fonctions dévolues à l'organe. Il y a croissance puis multiplication des divers types cellulaires spécifiques, l'hypertrophie des cellules précédant leur hyperplasie ; cette croissance porte sur les unités caractéristiques : néphrons du rein, lobules du foie, îlots du pancréas etc. sans qu'il y ait modification de l'architecture interne du tissu considéré.

Les auteurs anglo-saxons utilisent souvent le terme de "régénération" hépatique qui a l'avantage d'être bref, mais qui est inexact Nous avons préféré conserver le terme d'hypertrophie compensatrice, qui correspond mieux au processus, puisqu'en fait il n'y a régénération d'aucun

lobe ni lobule, mais simplement hypertrophie de ceux des lobes demeurés in situ.

Le but principal de notre travail a été celui de l'ensemble des chercheurs du Centre auquel nous appartenons : comprendre et tenter de dégager les mécanismes dont relève la multiplication cancéreuse. Cette phase de multiplication est elle-même précédée par la transformation plus ou moins rapide, selon l'agent carcinogène utilisé, de la cellule normale en cellule cancéreuse, évolution qui reste le problème biologique fondamental.

La connaissance de la multiplication cellulaire normale est une étape indispensable de cette étude, et, comme d'autres l'ont fait avant nous, mais en ayant des objectifs de recherche quelque peu différents, nous avons voulu comparer pour le même type de parenchyme les phénomènes qui se déroulent au cours de la croissance de la tumeur maligne expérimentale : l'hépatome, à ceux qui se déroulent au cours de la croissance normale, soit à la fin de la vie embryonnaire, soit chez l'adulte au cours de l'hypertrophie compensatrice.

Le choix du foie comme organe s'est imposé à nous pour les mêmes raisons que celles qui ont conduit à adopter comme objet principal d'étude du laboratoire le cancer expérimental de cet organe : le foie se prête aux recherches faites à l'échelle cellulaire aussi bien que tissulaire, ses fonctions sont multiples d'où le grand nombre de multi-systèmes enzymatiques qui leur correspondent ; son poids permet d'autre part de disposer d'une quantité de tissu suffisante pour les divers examens biochimiques ou morphologiques. Ceci est précieux notamment dans le cas de l'hypertrophie compensatrice, où la partie du foie excisée est assez importante pour servir de témoin à celle qui subit la croissance ; il en va de même lors de l'étude de l'évolution de l'organe au cours du développement embryonnaire ou postembryonnaire; enfin, dans plusieurs types d'hépatomes, il se développe simultanément de multiples nodules cancéreux sur les divers lobes, leur prélèvement permet une série de dosages sur des cellules cancéreuses non nécrosées.

Dans la première partie de ce mémoire, nous exposerons les analogies et surtout les différences qui permettent de distinguer entre les trois processus de croissance que divers organismes mettent en oeuvre pour pallier aux destructions d'organe dont ils peuvent être victimes : la régénération, l'hypertrophie compensatrice et la cicatrisation. Nous résumerons ensuite dans un bref historique les principaux travaux parus actuellement, en ayant le souci de faire le point des connaissances acquises bien plus que d'être complets. Depuis quelques années, on le verra, le phénomène de l'hypertrophie compensatrice du foie chez le rat a connu un renouveau d'intérêt et nombreuses sont les publications qui lui sont consacrées, mais la plupart d'entre elles concernent tel ou tel phénomène particulier. Les conditions auxquelles sont soumis les animaux, leur race varient d'un auteur à l'autre, les stades choisis sont également différents, de sorte qu'il est parfois difficile d'articuler dans un schéma d'ensemble cohérent les nombreuses informations que l'on peut recueillir.

Pour pouvoir suivre quantitativement les variations de constitutions en fonction du temps, nous avons dû reprendre l'étude de ce phénomène dans des conditions strictement comparables pour les diverses séries expérimentales en comparant pour un même rat le résultat du dosage des constituants les plus importants obtenus sur les lobes hypertrophiés aux valeurs trouvées sur les lobes normaux prélevés lors de l'hépatectomie. Pour chaque stade de l'hypertrophie, nous avons utilisé un nombre d'animaux suffisant pour que les courbes d'évolution se dégagent avec netteté des variations individuelles; nous avons d'autre part suivi la répartition de plusieurs constituants entre les cellules totales et les noyaux isolés.

La deuxième partie du mémoire est consacrée à la description des méthodes physiologiques et biochimiques utilisées.

Nos résultats expérimentaux sur le déroulement de l'hypertrophie compensatrice sont exposés dans la troisième partie: L'évolution en

fonction du temps du poids de l'organe et de chaque constituant fait l'objet d'un chapitre : acide désoxyribonucléique, acide ribonucléique, protéines, phospholipides. Le chapitre VI est consacré à l'évolution de quelques constituants nucléaires - autres que l'ADN - , et le chapitre VII à la discussion des résultats et aux conclusions qu'on peut tirer des courbes d'évolution des constituants étudiés.

La quatrième partie de ce travail concerne l'étude de l'action qu'exerce la cortisone sur l'évolution des phénomènes biochimiques caractérisant l'hypertrophie compensatrice, action intéressante qui éclaire certains aspects du problème, et nous permet de discuter le rôle éventuel des surrénales dans le maintien de l'homéostasie hépatique.

Dans la cinquième partie, nous exposons brièvement les divers travaux faisant intervenir des substances activatrices ou inhibitrices pour expliquer le mécanisme du déclanchement puis de l'arrêt des mitoses caractéristiques de l'hypertrophie compensatrice. Nous examinons plus en détail l'hypothèse de GLINOS qui pense pouvoir assigner à l'albumine sérique un rôle d'inhibition spécifique de la croissance hépatique. Nos expériences nous conduisent à critiquer cette hypothèse sous la forme que lui avait donné son auteur, et à proposer un schéma modifié dans lequel le rôle moteur principal est joué par le niveau de travail hépatique, se manifestant par une augmentation de l'ARN cytoplasmique.

La dernière partie de ce mémoire constitue, pensons-nous, un trait d'union entre les recherches exposées dans les autres parties, et celles déjà réalisées ou en cours d'exécution dans le laboratoire. Ces recherches portent sur les caractéristiques spécifiques présentées par les deux autres types de multiplication cellulaire rencontrés dans le tissu hépatique : la croissance embryonnaire et la croissance néoplasique.

Dans les dernières pages de cette 6ème partie, nous proposons une représentation graphique des rapports quantitatifs existant au sein des cellules entre l'ARN nucléaire et l'ARN cytoplasmique. Cette

représentation nous permet de mettre en évidence non seulement les caractéristiques des trois types de croissance, mais encore, en nous servant soit de nos propres résultats, soit de ceux publiés par d'autres chercheurs du laboratoire, d'aboutir à une classification biochimique des divers états physio-pathologiques affectant la cellule hépatique.

PREMIERE PARTIE

LES PRINCIPAUX TYPES DE REPARATION TISSULAIRE
ACQUISITIONS RECENTES SUR L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE DU FOIE

CHAPITRE I

LES PRINCIPAUX TYPES DE REPARATION TISSULAIRE

Avant d'exposer l'état actuel de nos connaissances sur l'hypertrophie compensatrice du foie chez le rat, nous voudrions, pour bien situer l'intérêt fondamental de cette question, montrer quels sont les rapports entre ce processus, la régénération proprement dite et la cicatrisation des plaies. Il s'agit là des principaux types de réparation tissulaire le plus couramment rencontrés. Il n'est pas dans notre esprit de nous étendre, ni de traiter, même en peu de pages l'essentiel de ces deux derniers processus, mais plutôt de montrer ce qui est caractéristique de chacun d'entre eux et quels sont en fin de compte les mécanismes de croissance et de multiplication cellulaire mis en jeu.

Il y a plus, le contrôle de l'hypertrophie compensatrice du foie pourrait relever de facteurs chimiques présentant quelque base commune avec ceux qui contrôlent la croissance durant la différenciation et le développement embryonnaire, comme le faisait remarquer BENTLEY GLASS dans les conclusions d'un récent symposium sur la Biochimie du développement. Il va de soi que si nous avions des connaissances précises sur les facteurs chimiques, activateurs ou inhibiteurs, qui interviennent dans les processus fondamentaux de la croissance et de la multiplication cellulaire normale , dans les mécanismes responsables de la différenciation au cours du développement embryonnaire, nous serions mieux armés pour aborder l'étude de la cellule cancéreuse

et de sa multiplication.

Nous résumerons tout d'abord brièvement ce que nous désirons retenir sur le phénomène de la régénération.

LA REGENERATION

Elle comprend l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à la reconstitution d'un organe enlevé et à son remplacement par un autre de morphologie semblable. Elle a été étudiée principalement dans le cas des Planaires et des Amphibiens.

I-Les recherches de LENDER sur les Planaires ont mis en évidence des faits très importants en ce qui concerne la régénération de l'oeil, du cerveau, de la tête : I°/ Il a montré que la régénération se fait par interférence de deux facteurs ; la zone compétente et le centre inducteur qui sécrète une "organisine" diffusant dans une certaine zone de la planaire constituant le champ d'action du centre.

Dans le cas de la régénération de l'oeil à partir d'une greffe du bord oculé, le centre inducteur est le cerveau, l'organisine est soluble dans l'eau, relativement thermostable (70° env.), elle diffuse au travers des parenchymes : en greffant un cerveau dans la zone caudale on peut y obtenir la régénération des yeux par transplantation d'un territoire réceptif compétent.

Il a montré, en outre, que l'on peut par certains traitements obtenir des solutions inductrices à partir de broyats de queue primitivement inactifs; soit qu'on libère l'inducteur, soit qu'on supprime un inhibiteur qui s'opposait à son effet.

2°/ Etudiant par ailleurs la régénération de la tête chez des planaires décapitées, il constate que le blastème de régénération s'édifie par accumulation de néoblastes, puis il y a régénération des divers tissus et enfin du cerveau, par autodifférenciation ; on a reconstitution de la tête en 7 jours. Quand le cerveau est différentié, il secrète des substances inhibant la formation d'autres têtes cérébroïdes. C'est ainsi qu'en présence du

surnageant de broyat de têtes, la différenciation des néoblastes du bourgeon de régénération chez la planaire décapitée conduit à l'édification d'une tête où épiderme et mésenchyme sont différentiés, mais où il n'y a pas formation du cerveau, les néoblastes ne se différencient pas en cellules nerveuses.

Donc, conclut LENDER, ce sont les équilibres entre les inducteurs et inhibiteurs solubles et diffusibles qui permettent d'aboutir à un animal normal, qui règlent de même les types de régénération chez la planaire.

Pour lui, il y a de grandes analogies entre les inducteurs de la régénération et les organisateurs qui interviennent dans le développement embryonnaire dont on a démontré ces dernières années qu'ils sont solubles et diffusibles.

II - En ce qui concerne l'amphibien, les faits sont plus complexes et font faire un pas de plus dans la dissection des mécanismes. La régénération, chez l'embryon, d'un membre ou d'une queue a été examinée à partir de bourgeons ou de transplants. On voit apparaître nettement l'influence sur les possibilités de régénération de 2 facteurs constitutionnels : la classe phylogénique à laquelle appartient l'animal (la régénération est plus facile chez l'urodèle que chez l'anoure), et le stade ontogénique du développement, moins la différenciation est avancée, plus la régénération est possible. Pour un même stade du développement, le succès de la régénération, de la transplantation est plus grand pour l'espèce dont la différenciation est moins avancée. Pour le même stade d'évolution d'un tissu, la transplantabilité et l'aptitude à la régénération sont plus grandes chez le Triton(urodèle) que chez la Grenouille (anoure). Pour la formation d'une patte ou d'une queue par régénération, il faut qu'existent du point de vue degré de différenciation, des conditions analogues à celles réalisées lors de l'apparition des membres au cours du développement embryonnaire. Nous pensons qu'il est intéressant de rappeler que si on transplante des bourgeons obtenus dans les premiers stades de la régénération des extrémités, on obtient une prolifération de tissus variés

non architecturés, si on attend plus tard, les cellules des bougeons sont fixées dans leurs potentialités et la localisation des divers tissus sera telle que l'on obtiendra à partir du transplant des membres typiques analogues à ceux du développement.

III - On peut conclure que dans le cas de la régénération, on est en présence de phénomènes extrêmement proches des phénomènes embryonnaires. On peut distinguer deux étapes fondamentales :

1°/ La prolifération d'un blastème non spécifique doué d'une grande plasticité.

2°/ La différenciation des néoblastes formés, évoluant selon le stade ontogénique du développement et le lieu d'implantation du bourgeon, sous l'influence d'organisateurs et d'inhibiteurs locaux.

Examinons rapidement les caractéristiques de la cicatrisation.

LA CICATRISATION

La cicatrisation d'une plaie est un processus beaucoup plus complexe que la régénération et que l'hypertrophie compensatrice, elle comprend un ensemble de phénomènes qu'il convient de distinguer. Pour cela, nous nous en tiendrons aux notions déjà anciennes, mais toujours valables proposées par LECOMTE du NOUY (1926).

D'abord l'hémostase aboutit non seulement à arrêter l'écoulement de sang, mais aussi à constituer une protection provisoire à l'abri de laquelle la vascularisation et l'épidermisation vont pouvoir commencer puis se dérouler.

La prolifération cellulaire épithéliale grâce à laquelle le revêtement cutané se reconstitue, commence après un certain temps de latence. Elle réalise un processus intermédiaire entre la régénération et l'hypertrophie compensatrice, car la polifération cellulaire se fait à partir d'une assise génératrice spécialisée, ce qui l'apparente à la régénération, mais cette assise est ici un élément normal de la peau adulte. Cette régénération n'est jamais

totale : les tapis cellulaires issus de zones différentes, s'arrêtent toujours à une certaine distance l'un de l'autre, phénomène attribuable à la présence de substances chimiques dont l'effet global est un arrêt de la multiplication cellulaire.

A ce moment seulement commence la cicatrisation proprement dite, elle consiste en la mise en place d'un bouchon de tissu conjonctif destiné à combler la brèche laissée par le tissu épithélial, c'est ce bouchon conjonctif qui constitue la cicatrice définitive.

Il y a donc une sorte d'antagonisme entre la cicatrisation proprement dite et les processus de multiplication cellulaire, le tissu conjonctif ne pouvant réaliser un revêtement solide que lorsque la croissance épithéliale s'arrête et le revêtement ainsi constitué empêchant d'autre part toute possibilité ultérieure de reconstitution d'un épithélium normal. Ici aussi, la phase de multiplication cellulaire semble contrôlée par un équilibre entre substances "stimulantes" et "inhibitrices".

Nous nous étendrons davantage sur les caractéristiques générales de l'hypertrophie compensatrice, bien que nous réservant d'exposer le détail de certains aspects du problème dans les chapitres consacrés à nos recherches personnelles.

L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

Nous avons défini ce processus dans l'introduction. Indiquons qu'il concerne les glandes et tissus d'origine essentiellement endodermiques. Il a été étudié pour une série de glandes, mais les principales recherches concernent l'hypertrophie du rein après néphrectomie unilatérale et surtout l'hypertrophie du foie chez le chien, le cobaye et spécialement chez le rat. L'ablation peut porter sur une partie importante de l'organe, les 2/3 en général, elle peut être pratiquée de façon répétée, lorsqu'on attend entre chaque

intervention le temps nécessaire pour que le processus d'hypertrophie compensatrice soit pratiquement achevé ; on peut ainsi obtenir la réparation totale de la masse à partir de seulement une fraction du petit lobe caudal.

Lorsqu'on examine du point de vue morphologique, l'enchaînement des phénomènes et leur aboutissement on constate qu'il n'y a pas reconstitution des lobes excisés, mais que se sont les lobes hépatiques demeurés in situ qui sont le siège d'une série de phénomènes biochimiques, cytologiques et histologiques aboutissant à la reconstitution du tissu. Au sein de ces lobes mêmes, il n'y a pas formation de nouvelles unités architecturales fondamentales, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de nouveaux lobules, mais que chacun des lobules restés in situ s'accroît selon un rythme bien défini : Les cellules parenchymateuses, les premières, manifestent une grande activité mitotique, cette prolifération du parenchyme entraîne secondairement l'hypertrophie et l'hyperplasie des autres types cellulaires constitutifs des éléments qui, anatomiquement constituent les lobules : cellules de KUPFFER, épithélium des vaisseaux et des canaux biliaires, trame conjonctive.

Nous avons donc affaire à un processus totalement différent des deux précédents : il n'y a pas ici prolifération d'un bourgeon non différencié qui "s'organise" ensuite ; au contraire, chaque cellule nouvelle est issue d'une cellule déjà hautement spécialisée, par rapport à laquelle elle ne possède aucune potentialité supplémentaire. Cela laisse entrevoir une simplification considérable du nombre des "facteurs de croissance"mis en jeu. Ces phénomènes d'ordre morphologique sont évidemment la résultante de phénomènes biochimiques sur lesquels nous devons nous étendre au cours de ce mémoire. Mais, dès à présent, la question se pose de savoir si les mécanismes mis en jeu sont les mêmes ou diffèrent de ceux qui, au cours du développement embryonnaire et post embryonnaire permettent l'adaptation de la taille des divers organes et de l'individu.

Si le déroulement des phénomènes biochimiques qui conduit à la mitose est très général, s'il met toujours en oeuvre des activateurs, des inhibiteurs, des répresseurs, nous verrons dans le dernier chapitre de ce travail qu'il est néanmoins possible de distinguer des caractéristiques biologiques pour les divers types de multiplication du parenchyme hépatique (Hypertrophie compensatrice, croissance embryonnaire, croissance tumorale).

CHAPITRE II

RECENTES ACQUISITIONS SUR L'HYPERTROPHIE COMENSATRICE DU FOIE

Si les premières publications sur ce problème remontent à plus de 70 ans, et si quelques acquisitions furent importantes avant 1930, on peut néanmoins considérer avec HARKNESS(1955)que le travail publié en 1931 par HIGGINS et ANDERSON a marqué une importante étape dans la connaissance de ce processus. Ces auteurs décrivaient une technique simple d'ablation des lobes médian et latéral gauche du foie chez le rat, technique dont l'application a permis de très nombreuses recherches sur les changements de structure morphologique, de composition chimique et d'activités fonctionnelles subis par les lobes restant au cours de leur croissance. Cette ablation en effet représente l'excision des 2/3 environ du foie et il n'y a pas de décès postopératoires.

Nous avons vu plus haut l'ordre dans lequel se déroulent les phénomènes lorsque les lobes demeurés in situ subissent une croissance qui en peu de jours reconstitue le poids primitif du foie, ce qui suppose une multiplication par 3 de leur masse.

La complexité des phénomènes est grande car les lobules unité morphologique du foie, sont constitués par 6 types cellulaires distincts: les cellules parenchymateuses où sont localisées les fonctions importantes du foie d'où leur richesse en systèmes enzymatiques, on a vu que ce sont elles qui,

les premières, subissent l'hypertrophie puis hyperplasie ; les autres types suivent dans l'ordre indiqué ci-dessous : les cellules de Kupffer ou littorales ; les cellules de l'épithélium des canalicules biliaires ; les cellules de l'épithélium des vaisseaux sanguins et enfin, les cellules du tissu conjonctif de soutien.

Les cellules parenchymateuses font chez le rat 95 p. 100 de la masse hépatique, et 60 p. 100 du nombre total des cellules.

Il est certain que l'hypertrophie et les mitoses qui lui font suite n'atteignent pas au même degré ou avec la même vitesse toutes les cellules des divers lobules, leur situation par rapport à la veine porte, à l'artère hépatique et à leurs ramifications intervient à cet égard ; il s'agit donc toujours dans la description des phénomènes biochimiques de valeurs statistiques. Peut-être, est-il intéressant de rappeler ici que l'irrigation des cellules hépatiques présente des particularités que la microscopie électronique a mis en évidence.

Le sang des artérioles hépatiques pénètre dans les capillaires où il se mélange avec celui beaucoup plus abondant provenant de la veine porte. Les capillaires se ramifient entre les cellules hépatiques qui constituent alors leurs limites réelles, l'endothélium des vaisseaux étant ici particulièrement discret et perméable. Dans les espaces extracellulaires, ou espaces de DISSE, il se fait un contact intime entre le sang et les "ramifications" périphériques des cellules épithéliales ce qui facilite les phénomènes de pénétration des divers métabolites dans ces cellules .Nous ne pouvons nous étendre ici sur les rapports entre cellules hépatiques et capillaires biliaires qui eux, sont dépourvus d'un endothélium spécifique.

Disons, avant de relater les données en rapport direct avec nos recherches, qu'on considère souvent qu'il existe normalement un grand excès de parenchyme ou hépatique ou rénal (notion de parenchyme de luxe) ; cependant l'observation des phénomènes de l'hypertrophie compensatrice va à l'en-

contre, puisque l'hypertrophie et l'hyperplasie tendent à rétablir le nombre primitif de cellules. Il serait plus exact, selon nous, de dire que ce nombre permet un niveau de travail des divers systèmes fonctionnels, tel que normalement il existe un équilibre entre les masses actives du cytoplasme et du noyau des cellules parenchymateuses. Après hépatectomie partielle, cet équilibre se trouve rompu du fait d'un accroissement de l'activité des divers systèmes enzymatiques d'où croissance cytoplasmique entraînant un rapport nucléocytoplasmique anormal, trop petit, ce qui commande une synthèse de l'ADN, puis une mitose. Examinons maintenant les données établies qui nous intéressent et sont postérieures pour la plupart aux revues de HARKNESS (1955)

I- MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES ET HISTOCHIMIQUES

Nous n'envisagerons ici que les modifications des cellules parenchymateuses, car elles constituent 90 à 95 p. 100 à la masse du foie et qu'elles ont été le mieux étudiées.

Dès le premier jour, elles augmentent de volume, le cytoplasme, le noyau et le nucléole participent à ce processus, mais les relations dans le temps entre l'augmentation de chaque constituant ont été longues à établir. Pour BUCHER et GLINOS, ce sont les nucléoles qui dès les heures qui suivent l'hépatectomie, manifestent les premiers des signes d'activité, puis il semble que l'on ait un phénomène de turgescence cytoplasmique, le noyau augmentant de volume, le dernier (STOWELL, HAMMARSTEN, HARKNESS).

Des nombreux travaux entrepris pour déceler les modifications de composition du foie, retenons ceux de STOWELL qui, au cours d'une étude minutieuse, abandonne les termes descriptifs et imprécis tels que "souffrance" et "dégénérescence" cellulaire utilisés par les histologistes précédents pour essayer d'exprimer les aspects morphologiques en termes correspondant à la constitution chimique. Il montre que la vacuolisation du foie qui apparaît dès la 6ème heure après hépatectomie correspond à un dépôt de lipides. Cependant, les mensurations des volumes des éléments cellulaires et les mesures

par spectrophotométrie ultraviolettes des acides nucléiques ne permettent pas à cet auteur d'établir un schéma intéressant du déroulement des faits.

DAVIDSON et WAYMOUTH signalent les premiers une augmentation du contenu en ARN, puis FRAZER et DAVIDSON l'augmentation de la teneur en ADN des noyaux déterminée par microspectrophotométrie après coloration par le Feulgen. Ces études ont été récemment complétées et étendues par l'utilisation des techniques d'autohistoradiographie, grâce auxquelles LOONEY a pu suivre la synthèse d'ADN après injection de thymidine tritiée et assigner une durée de 8 heures aux mécanismes de duplication de l'ADN qui précèdent la mitose.

Les mitoses elles-mêmes apparaissent à partir de la 24ème ou la 36ème heure, après que les modifications histochimiques ont atteint leur maximum. Elles "démarrent" assez brusquement : on n'en trouve aucune chez l'animal sacrifié à la 24ème heure, alors que leur fréquence maximum est atteinte quelques heures plus tard, et diminue ensuite (BRUES et MARSHAK, HAMMARSKEN). Cette vague de mitoses est accompagnée de la division des cellules binucléées dont la proportion est réduite après hépatectomie(BEAMS et KING, BUCHER et GLINOS).

La durée moyenne d'une mitose, telle que l'on peut l'apprécier après colchicinisation, est de l'ordre d'une heure (CARTER, HOLMES et MEE). Leur nombre varie considérablement au cours de la journée, et JAFFE a montré que leur taux qui est maximum à 8 ou 9 h. du matin devient presque nul à la fin de la journée. D'après HARKNESS (1952), les premières mitoses apparaissent au voisinage des espaces portes pour ensuite se répartir dans tout le parenchyme. Cette répartition préférentielle est constestée par NARUSE qui ne peut mettre en évidence de zones privilégiées.

Le nombre total mesuré par comptage des noyaux des cellules parenchymateuses, ne retourne jamais à une valeur aussi élevée que chez un rat témoin et il semble que la taille des noyaux soit augmentée, c'est-à-dire

que, lorsque le processus de réparation est terminé, la proportion des noyaux polyploïdes qui est déjà importante dans le foie normal (NOARA) est encore accrue. Cette tendance est encore plus nette lorsque l'hépatectomie porte sur plus des 2/3 du foie (FORTI).

L'organisation des nouvelles cellules au sein du parenchyme se fait sans modifier l'architecture préexistante dans le tissu, c'est-à-dire que chaque lobule augmente de taille mais que leur nombre n'augmente pas. Les vaisseaux sanguins et les voies biliaires progressent selon le même processus, et augmentent de taille sans augmenter le nombre de leurs ramifications (ABERCROMBIE et HARKNESS, FORTI). Enfin, le tissu conjonctif est le dernier à s'accroître et cette augmentation porte plus sur la capsule de Glisson qui entoure le foie que sur les fibres intrahépatiques, de sorte que l'organe régénéré est très fragile et friable (HARKNESS).

II- MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES

Les biochimistes se sont peu préoccupés de l'origine des divers constituants analysés, ils ont admis sans grande discussion qu'il s'agit de constituants des cellules parenchymateuses, ce qui n'est pas vrai pour l'acide désoxyribonucléique dont 25 p. 100 au moins sont répartis dans d'autres types cellulaires, ou pour certains enzymes, qui peuvent être des constituants spécifiques d'une catégorie de cellules autres que celles du parenchyme.

Les lipides ont retenu l'attention par leur dépôt massif et rapide (LUDEWIG 1939). La stéatose atteint son maximum en une dizaine d'heures (HARKNESS). Ces lipides sont essentiellement constitués par des triglycérides, la stéatose peut disparaître en grande partie sous l'influence de la choline. Les phospholipides, en particulier les lécithines, occupent une place à part, JARDETZKI et coll. ont montré qu'ils se marquent intensément par le $^{32}P_i$ et WEBER et CANTERO, qu'après 24 heures, leur synthèse est plus rapide que l'augmentation du poids ou du nombre des noyaux.

Après injection d'acétate ^{14}C, JOHNSON et ALBERT ont montré qu'il y avait par rapport au foie de Rats témoins, une nette augmentation du marquage des acides gras des lécithines et des esters du cholestérol, mais non de la partie basique de la molécule.

La chute rapide du glycogène, signalée dès 1935 par STONE, a été confirmée par tous les autres auteurs. Cette chute est très rapide, et la remontée de la concentration se fait avec une extrême lenteur (HARKNESS).

Les protéines totales baissent de concentration et n'augmentent pas en valeur absolue pendant les premières 12 heures; puis subissent un accroissement qui est maximum vers la 24ème heure pour s'atténuer ensuite (BRUES et coll.).

Un grand nombre d'enzymes a été étudié et il est souvent difficile de dégager des conclusions certaines tant les contradictions sont fréquentes. Il est d'autre part, assez rare que des travaux faits sur un même système soient comparables, les différences de techniques et d'unités employées ainsi que les temps divers après hépatectomie rendant les interprétations difficiles. Dans l'ensemble, on peut dire qu'il y a augmentation de l'activité d'un petit nombre d'enzymes : la catalase, certaines phosphatases, les enzymes du métabolisme des acides nucléiques ainsi que celles du métabolisme des protéines. Bien qu'il soit acquis que comme pour les tissus cancéreux et embryonnaires, la glycolyse soit augmentée et non les consommations d'O_2, l'accord est cependant loin d'être réalisé lorsque l'on envisage des systèmes enzymatiques particuliers. La plupart des autres systèmes tels ceux de la détoxication et du catabolisme ont une activité diminuée, ceux présents dans les mitochondries étant plus fortement atteint que les autres.

Les essais de fractionnement cellulaire encore peu nombreux semblent montrer que l'augmentation des formations microsomiales précède celle des mitochondries(WEBER et CARTERO) et que parmi les microsomes, les grains de PALADE semblent prendre le pas sur les membranes(HULTIN).

Quelques essais ont été tentés pour étudier à l'ultracentrifugation l'évolution de certaines catégories destructures ou de macromolécules, sans qu'il soit possible de dégager clairement la signification physiologique des faits observés (PETERMANN).

Les modifications affectant les acides nucléiques sont celles qui ont donné lieu aux travaux les plus nombreux, et c'est certainement dans cette voie que les recherches ont été les plus fructueuses, permettant d'aborder les problèmes les plus fondamentaux.

Une bibliographie extrêmement complète sur ce sujet se trouve dans le livre de E. TERROINE :"Le métabolisme nucléique". Nous ne ferons ici que résumer les données les plus importantes.

L'ampleur de la stéatose qui submerge les résultats avec certaines souches d'animaux, ainsi que la faible amplitude des variations de concentratinns, ont masqué la réalité des phénomènes aux biochimistes qui ont les premiers étudié ces questions. C'est ainsi que POTTER et NOVIKOFF trouvent une augmentation de l'ARN mais déclarent que les variations affectant l'ADN ne sont pas significatives, et se passent tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre.

L'importance des synthèses effectuées a été mise en lumière par l'utilisation des isotpes radioactifs, qui a permis de confirmer les faits mis en évidence par la cytophotométrie.

L'acide ribonucléique se marque après hépatectomie beaucoup plus intensément que dans le foie du rat normal, quelque soit le précurseur utilisé : ^{32}P, acide orotique marqué soit par ^{15}N, soit par ^{14}C, et cela dès la 12ème heure après hépatectomie. Le maximum d'incorporation est situé entre 24 et 48 heures, puis l'activité spécifique décroît assez rapidement.

On s'est préoccupé de la succession chronologique du marquage des différentes structures cellulaires après injection unique d'un composé radioactif 24 heures après l'opération et on a vu, comme c'est le cas pour le foie

normal, que c'est d'abord le noyau qui commence à synthétiser l'ARN. Le cytoplasme devient actif sensiblement plus tard et au bout de 12 heures, l'activité est également répartie.

Les acides désoxyribonucléiques incorporent eux aussi davantage de ^{32}P, d'acide orotique ^{14}C, de thymidine-^{3}H, l'augmentation semble beaucoup plus importante que pour l'ARN, l'activité de l'ADN hépatique des rats normaux étant pratiquement nulle. Cette incorporation, faible pendant les 12 premières heures (SMELLIE et coll.) atteint son maximum à la 24ème heure, avant que les mitoses commencent à se déclancher (NYGAARD et RUSH). D'autre part, le marquage dans les noyaux persiste longtemps après que les phénomènes d'hyperplasie sont terminés, traduisant la stabilité métabolique de l'ADN (JARDETZKI et coll., BARTON). Divers auteurs se sont soucié d'établir des rapports entre les 2 types d'acides nucléiques. Ils ont montré que l'incorporation était plus précoce dans l'acide ribonucléique que dans le désoxyribonucléique, dont la synthèse est faible ou nulle dans les 18 premières heures.

L'emploi de thymidine tritiée comme précurseur spécifique de l'ADN devait permettre de progresser encore dans la connaissance des mécanismes de synthèse. L'équipe de BOLLUM et POTTER à l'université de Wisconsin, ainsi que celle de SMELLIE à Glasgow puis de BUTLER à Londres, ont pu définir les différentes étapes de la synthèse, mettant en évidence l'apparition, après hépatectomie partielle, d'une part de kinases qui transforment les nucléotides monophosphates en nucléotides triphosphates, d'autre part de polymérases qui, en présence d'une chaîne d'ADN servant d'amorce et de modèle, condensent les petites molécules en polynucléotides.

Ils ont pu montrer que pour servir d'amorce à la réaction de polymérisation, l'ADN devait être sous forme de molécule à simple hélice (BOLLUM), ce qui nécessite une modification de sa structure initiale, phénomènes dont certaines DNases seraient peut-être responsables (ZAHN).

Toutes ces questions sont d'une passionnante actualité, il est certain que nous pénétrons là dans l'intimité de la division cellulaire, et que nous abordons l'étude de mécanismes dont la connaissance nous est nécessaire pour mener à bien l'étude de la cancérisation.

DEUXIEME PARTIE

TECHNIQUES MISES EN OEUVRE

I - ANIMAUX

1°/ Souche

Toutes nos expériences ont été faites avec des rats mâles adultes de la souche Wistar WAG. qui est entretenue en lignée pure par le Centre de Sélection des Animaux de Laboratoire du C.N.R.S. à Gif, une partie des animaux venant directement de ce centre, l'autre étant élevée au laboratoire.

Nous avons choisi cette souche pour deux raisons :

1/ Des recherches effectuées précédemment au laboratoire avec E. CHANY, puis avec R. RASHID nous ont montré que, de toutes les souches mises à notre disposition, c'était celle réalisant la stéatose hépatique la plus modérée. Cette particularité est capitale si l'on veut conserver tout leur sens aux variations observées concernant le poids et les concentrations des éléments au cours de l'hypertrophie compensatrice.

2/ Les Rats WAG, les mâles principalement, sont très sensibles à la surrénalectomie ; ils ne développent pas de surrénales accessoires, et ne résistent pas plus de 24 heures à la double intervention : surrénalectomie + hépatectomie. Cette particularité, fort gênante pour d'autres études, nous a été utile pour pouvoir déterminer les doses de cortisone ne dépassant pas les limites physiologiques, permettant juste la survie du rat surrénalectomisé sans provoquer de phénomènes toxiques.

2°/ Régime alimentaire

Tous les animaux ont été maintenus depuis leur arrivée du Centre de Gif à l'âge de 6 semaines ou depuis le sevrage pour les autres au régime standard X_0 du laboratoire, régime semi-

synthétique équilibré contenant en poids :

caséine	23 %
saindoux	10 %
saccharose	46,2 %
levure de bière	2,5 %
mélange salin	5 %
huile de noix	0,8 %
mélange vitaminé dispersé sur agar-agar	2,5 %

Ce mélange vitaminé est celui mis au point par E. LE BRETON. Il contient pour 100 g. de régime :

vit. A	200 ug
calciférol	25 ug
tocophérol	30 mg
thiamine	2 mg
riboflavine	2 mg
pyridoxine	2 mg
panthothénate de Ca	5 mg
biotine	100 ug
vit. B 12	2 ug
amide nicotinique	2,5 mg
acide folique	200 ug
méso inositol	85 mg
chlorhydrate de choline	200 mg

Ce régime assure une bonne croissance du rat, il permet une bonne résistance au jeûne protéique et au jeûne total.

3°/ Régime cancérigène : c'est le régime X_3 du laboratoire. Ce régime a la même composition que le régime standard,

à ceci près qu'il est privé de choline et contient 0,6 pour mille de paradiméthylamino-azobenzène (jaune de beurre), il nous donne assez régulièrement des hépatomes après des temps d'ingestion variant entre 12 et 18 mois.

II - TECHNIQUES PHYSIOLOGIQUES

1°/ Hépatectomie partielle :

Nous avons utilisé la technique classique de HIGGINS et ANDERSON (1931) qu'une longue pratique nous à permis de standardiser au maximum.

Les rats sont anesthésiés à l'éther, puis la région ventrale droite est épilée. Il est nécessaire de les épiler loin de la table d'opération proprement dite, de façon à éviter que les poils ne souillent les instruments préparés ; il est préférable de faire exécuter cette épilation par un aide, le reste de l'intervention pouvant aisément être exécuté seul.

L'animal est ensuite couché sur le dos, il est inutile de l'attacher. La peau du flanc droit est nettoyé à l'alcool ou avec un antiseptique mercuriel, puis incisée en biais sur 2 ou 3 cm le long d'une ligne parallèle au rebord costal droit, à 1/2 cm de celui-ci. Les plans musculaires sous-jacents sont décollés et la paroi musculaire sectionnée selon la même ligne que la peau, mais l'incision doit s'arreter à 1 cm de la ligne blanche pour éviter de couper l'artère mammaire que l'on voit battre entre les faisceaux musculaires. La destruction de cette artère n'a d'ailleurs pas de conséquences fâcheuses pour la suite de l'opération, si ce n'est de provoquer une hémorragie d'environ un centimètre cube de sang, ce qui est considérable pour un animal de la taille du rat.

Les lobes gauche et médian sont extériorisés par une

pression douce sur l'abdomen et le thorax. Ils sont saisis avec les doigts pour éviter toute hémorragie que des pinces ne manqueraient pas de provoquer et les ligaments qui les fixent au diaphragme et au mésentère sont sectionnés avec précaution, opération facile pour le lobe médian, mais beaucoup plus malaisée délicate pour le lobe gauche, dont le sommet est attaché assez profondément dans la région du cardia. Les deux lobes sont ensuite ligaturés le plus près possible du hile, sectionnés à 1 ou 2 mm de la ligature et enlevés. Il ne reste plus alors qu'à refermer la plaie opératoire. Les muscles sont suturés avec du fil, ou du catgut si l'on veut conserver les animaux longtemps. La peau est refermée avec des agrafes.

L' ensemble de l'opération ne doit pas durer plus d'un quart d'heure et n'occasionner aucune perte importante de sang.

Les accidents sont rares, ils surviennent presque toujours lors de la destruction des ligaments, durant laquelle on risque de perforer le diaphragme ou la veine cave au niveau des embranchements sus-hépatiques . Il n'est pas nécessaire d'employer d'antibiotiques ni d'opérer aseptiquement pour éviter l'infection, de simples précautions de propreté suffisent. Les infections que nous avons eues ont été en général provoquées par des poils introduits dans le péritoine. Lorsque l'intervention est bien conduite, elle ne provoque ni perte de sang ni trouble important. L'animal est sur pied 1/2 heure plus tard, et le taux de survie de l'ordre de 98 %.

2°/ Surrénalectomie

Nous avons opéré la surrénalectomie par voie dorsale en ne pratiquant qu'une suele incision cutanée. Cette opération est classique. Après l'opération, les animaux sont maintenus en cage thermostatique à 28° et reçoivent à boire de l'eau salée à 9 p. 1000. Lorsque nous avons associé la surrénalectomie à l'hépatectomie, les deux

ablations ont été pratiquées en une seule opération de façon à réduire le choc opératoire au minimum.

III - TECHNIQUES BIOCHIMIQUES

1°/ Préparation des échantillons soumis à l'analyse

Les noyaux sont isolés selon la technique de CHAUVEAU qui permet d'obtenir en une seule centrifugation en milieu saccharose 2,2 M (75 g. p. 100 ml) des noyaux exempts de toute structure cellulaire contaminante.

Le phosphore lipidique, les acides ribo et désoxyribonucléiques sont dosés sur une partie aliquote de l'homogénat servant à isoler les noyaux, mais l'azote total doit être dosé sur un prélevement à part ; en effet la forte teneur en sucre de l'homogénat provoque la formation dans les matras de Kjeldahl d'une énorme masse charbonneuse impossible à minéraliser.

Après l'hépatectomie, puis au moment du sacrifice du rat, le déroulement des opérations est le suivant :

Les lobes prélevés sont rapidement lavés à l'eau glacée pour éliminer le sang, refroidis dans la glace pilée puis essuyés au papier Joseph et pesés.

Divers prélevements sont exécutés ensuite

a/ un fragment est fixé dans le liquide de Bouin ou le formol au 1/4 pour l'examen histologique.

b/ trois fragements de 100 à 200 mg pesés à la balance à torsion sont directement introduits dans des matras de Kjeldahl pour y doser l'azote total.

c/ pour la détermination des poids secs deux fragments de 500 mg environ sont pesés dans des pèse-filtres tarés- les pèse filtres sont ensuite laissés à l'étuve à 105° jusqu'à poids constant.

d/ un homogénat est préparé pour l'isolement des noyaux, le dosage du phosphore lipidique et des acides nucléiques.

Pour cela une quantité de foie d'environ 2,5 g. est pesée avec précision. Ce foie est introduit dans le cylindre d'un homogénéiseur type Potter en plexiglass, refroidi par un manchon d'eau glacée et homogénéisé avec 50 cc d'une solution de saccharose 2,2 M contenant 0,002 M de Ca^{++}. Etant donné la grande viscosité des solutions de saccharose, leur volume est estimé par pesée en tenant compte de la densité (1,28) La concentration exacte de l'homogénat est calculée à partir du volume ainsi déterminé et du poids exact de foie introduit.

Pour les dosages, deux prélèvements de 5 cc de cet homogénat sont mis directement dans des tubes à centrifuger, congelés avec de la neige carbonique et conservés au freezer à -40°C.

2°/ Préparation des noyaux

Le reste de l'homogénat est immédiatement centrifugé 1 heure à 20.000 g. dans une centrifugeuse refroidie (International avec attachement multispeed).

Les noyaux sont les seuls éléments cellulaires à avoir une densité supérieure au milieu de centrifugation, ils sont donc les seuls à subir une migration centrifuge ; une seule centrifugation les livre exempts de toute structure contaminante, sans qu'il y ait besoin de lavage. Le culot obtenu est soigneusement décanté, et conservé à - 40° C.

3°/ Séparation et obtention des constituants lipidiques et des acises nucléiques

Cette séparation est effectuée selon la technique de SCHMIDT et THANNHAUSER (1945) modifiée par Y. MOULÉ (1953). Les dosages sont effectués par séries de 8 ou de 16, en prenant soin

d'inclure dans la même série les homogénats et les noyaux correspondant à un même animal.

a) Elimination de l'acide-soluble par l'acide perchlorique à froid. Les tubes sont maintenus dans une boîte isolante remplie de glace pilée et les centrifugations sont effectuées avec une centrifugeuse Jouan refroidie type G 60).

Les prélèvements de 5 cc d'homogénat dans le saccharose sont décongelés puis dilués avec 8 ml d'eau distillée, de façon à abaisser à 30 p. 100 la concentration en sucre, dont l'excès gênerait la première précipitation ; on ajoute de l'acide perchlorique pur jusqu'à concentration finale de 5 p. 100 (0,65 ml d'acide perchlorique ProlaboR.P. d= 1,61).

Les noyaux sont repris directement par 5 ml environ d'acide perchlorique à 5 % froid et à partir de ce stade la poursuite des opérations est la même pour les noyaux et homogénats.

On laisse en contact 1/2 heure, on centrifuge et on lave deux fois avec 5 ml d'acide perchlorique 5 % froid . Les surnageants contenant les constituants acido-soluble sont éliminés par décantation.

b) Extraction des composés lipidiques

2 lavages par 5 ml d'alcool à 95 froid éliminent l'excès d'acide perchlorique et réalisent une première extraction des lipides.

2 extractions par 5 ml d'éther-alcool 1/3 pendant 10 minutes à 60° C achèvent d'enlever les lipides.

Alcool de lavage et alcool éther d'extraction sont réunis dans une fiole de 25 ml- sur laquelle on dose le phosphore lipidique.

c) Hydrolyse alcaline : Le résidu d'extraction est hydrolysé par 5 ml de NaOH N pendant 20 heures à 37 ° C.

d) Extraction de l'ARN : on acidifie par 1 ml d'HCl 6N (0,2 ml HCl par ml d'hydrolysat). On ajoute 5 ml d'acide

perchlorique, on laisse en contact 1/2 heure au froid, on centrifuge on procède à une seconde extraction. Les surnageants sont réunis dans une fiole de 20 ml et servent au dosage du ribose.

c) Extraction de l'ADN : Le culot est traité 2 fois par 3 ou 4 ml d'acide perchlorique à 10 %, 1/2 heure au bain-marie à 80° C.

Sur les liquides d'extraction réunis dans une fiole de 10 ml on dose le phosphore qui correspond au P ADN.

4°/ Dosage du phosphore

Le phosphore est dosé selon la technique de MACHEBOEUF et DELSAL (1943) après minéralisation par l'acide sulfurique et le perhydrol ; la coloration bleue est lue au spectrophotomètre à 630 mμ, en cuves de 1 ou 2 cm.

5°/ Dosage de l'ARN par le Ribose : Le ribose est dosé selon la méthode de MEJBAUM (1939) modifiée par Y. MOULÉ (1953). Dans un tube à essai pyrex, on introduit 2 ml de l'extrait dans l'acide perchlorique à 5 p. 100 obtenu plus haut. Les liquides d'extraction des noyaux sont utilisés tels que, tandis que ceux d'extraction des homogénats sont dilués au 1/4. On ajoute 2 ml de réactif à l'orcine (HCl Merck contenant 70 mg de Cl_2Cu par litre, auquel on ajoute au dernier moment 5 mg par ml d'orcine Merck ou Kodak). Ce dernier mélange ne se conserve pas plus d'une heure.

Le tube est bouché avec une capsule en polythème que l'on perce d'un petit trou, et porté 20 minutes au bain-marie bouillant et refroidi rapidement en le plongeant dans l'eau froide. La coloration obtenue doit être d'un vert franc non teinté de gris ni de rose, ce qui indiquerait la présence perturbatrice de glucides autres que le ribose. Elle est stable plusieurs heures. Après refroidissement, son absorption est mesurée au spectrophotomètre à 665 mμ. Une courbe étalon

doit être incorporée à chaque série de dosage. Elle est faite à partir d'une solution d'ARN dans l'acide perchlorique à 5%, dont on dose la teneur en phosphore de façon à exprimer directement les résultats en P.ARN.

6°/ Dosage des protéines sériques

Le sang est recueilli par ponction aortique sous anesthésie à l'éther, ce qui permet d'effectuer des prélèvements abondants, dans lesquels les risques d'hémolyse sont réduits au minimum.

Pour le dosage des protéines, nous avons utilisé la réaction du Biuret selon la technique de GORNALL, telle qu'elle est décrite dans les fiches de FLEURY.

Pour étalonner la coloration obtenue, nous avons utilisé du sérum de rat dont nous avons dosé la teneur en protéines par une méthode pondérale.

La séparation des globulines a été faite au sulfate d'ammonium, sur 0,2 ml de sérum, et leur teneur mesurée par réaction du Biuret.

7° / Détermination du volume sanguin

Nous avons mesuré le volume sanguin par injection de Bleu d'Evans "Warner", et mesure du taux de dilution dans le sang.

Le colorant vendu en ampoules pour l'utilisation en clinique humaine, doit être dilué de façon à obtenir une solution à 5 mg dans 100 ml de serum physiologique.

On injecte 0,25 ml de cette dilution, soit 12,5 mg de colorant, en intraveineux dans la dorsale du pénis. Le sang est prélevé 5 minutes plus tard par ponction aortique, l'animal restant anesthésié pendant toute la durée de l'opération.

La coloration est lue à 610 mμ au spectrophotomètre. L'hémolyse a peu d'influence, mais l'opalescence présentée très sou-

vent par le plasma chez le rat non à jeun rend impossible toute lecture. Nous avons renoncé dans ce cas à introduire des corrections ou à extraire le colorant par les solvants, toutes ces opérations introduisant des sources d'erreur supplémentaires ; et nous n'avons considéré comme résultats valables que les lectures effectuées sur des sérums limpides.

III - ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

Pour chaque série de chiffres importants, nous donnons la moyenne, accompagnée de la valeur de son erreur standard, calculée selon la formule classique :

$$s_m = \sqrt{\frac{\sum (x - m)^2}{n(n - 1)}}$$

Comme nos expériences nous donnent toujours de petits nombres de chiffres, nous apprécions la signification des différences entre deux moyennes en utilisant le test de STUDENT.

TROISIEME PARTIE

EVOLUTION DES PRINCIPAUX CONSTITUANTS HEPATIQUES EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

CHAPITRE I

ORGANISATION DES EXPERIENCES

Comme nous l'avons dit plus haut, nous avons organisé les expériences de façon à éviter au maximum les causes d'erreur.

1°/ Choix des temps après hépatectomie partielle.

Nous avons multiplié les expériences correspondant à des espaces de temps courts après l'hépatectomie partielle, pour avoir une idée détaillée des phénomènes dans lesquels nous savions que se situaient les modifications les plus intéressantes et les plus spectaculaires. Nous avons donc sacrifié des rats toutes les 6 heures le premier jour, toutes les 12 heures le 2ème jour, puis en espaçant les prélèvements selon une échelle logarithmique, ce qui nous donne des temps de 6, 12, 18, 24, 36, 48, 96, 192 et 384 heures, avec un stade intermédiaire à 60 heures pour la courbe de poids.

Comme il ne nous a pas été possible de réunir un lot homogène assez important pour suffire à toute l'expérimentation, nous avons réparti les animaux en petites séries correspondant aux lots successifs que nous avons eu à notre disposition. Dans chaque série, nous avons réalisé les divers temps que nous nous proposions d'étudier de façon à ce que chaque point des courbes comprenne dans la mesure du possible un échantillonage des divers lots que nous avons utilisés. Cette façon de procéder nous a donné une dispersion beaucoup plus grande des résultats, mais, en définitive, nos courbes, sont certainement plus représentatives de la réalité.

2°/ Importance de l'heure du sacrifice.

Pour éviter les variations dues au rythme nycthéméral des mitoses, que JAFFE (1954) a mis en évidence dans le foie au cours de l'hypertrophie compensatrice et qui semblent liées aux habitudes alimentaires du rat, nous avons sacrifié tous nos animaux à la même heure, entre 10 et 11 heures du matin ; l'heure des opérations étant décalée en conséquence.

3°/ Nécessité de ne pas mettre les rats à jeun.

La plupart des auteurs soumettent systématiquement les animaux à un jeûne de 16 à 18 heures avant le sacrifice ; pour d'autres expériences nous avons fait de même. Ce jeûne présente de nombreux avantages : il place les animaux dans les conditions du métabolisme basal; réglant la nature des substrats oxydés et évitant l'interaction des variations digestives il régularise les résultats. Cependant, comme nous avons choisi de comparer pour chaque composé, les valeurs trouvées au moment du sacrifice à celle trouvée au moment de l'hépatectomie chez le même rat, nous aurions dû, pour que cette comparaison conserve tout son sens, soumettre nos animaux à deux jeûnes successifs : 18 heures avant l'opération, et 18 heures avant le sacrifice. Pour les temps inférieurs à 48 heures qui constituent la partie la plus intéressante de notre étude, une telle pratique aurait certainement pertubé les phénomènes d'hypertrophie compensatrice, rendant leur analyse impossible. Nous avons donc renoncé à mettre nos animaux à jeun, ce qui nous vaut quelques écarts dans les concentrations et nous donne des valeurs normales légèrement différentes de celles de certains auteurs.

4°/ Mode d'expression des résultats

Dans toute notre étude, nous avons voulu profiter au maximum de la possibilité que nous offre l'hépatectomie partielle de comparer le foie hypertrophié au foie normal du même animal, et nous donnons toujours la plus grande importance au moyen d'expression qui nous permet d'utiliser cette comparaison, ce qui revient à calculer l'augmentation p. 100 pour le poids du foie et pour les divers constituants cellulaires, les synthèses nettes.

A) Variation du poids

Lorsque les lobes sont sectionnés près du hile, la quantité de foie enlevée représente une proportion définie du foie total, ainsi qu'on peut le constater sur le tableau I. Sur ce tableau, sont groupés les résultats relatifs à 2 séries de rats ,à savoir une série d'adultes jeunes pesant 250 à 300 g et une série de rats âgés pesant 400 g en moyenne. Le rapport $\frac{\text{Poids du foie}}{\text{Poids du corps}} \times 100$ est de 3,75 dans le premier cas et 2,9 dans le second , mais dans les deux cas, les lobes enlevés représentent une fraction constante du foie total, égale à 69,7 p.100 et 69,5 p. 100 tandis que les lobes laissés en place représentent 28,8 et 28,9 p. 100 respectivement. La somme est égale à 98,5 p. 100 du foie total, le reste, 1,5 p. 100, étant constitué par la petite quantité de tissu qui se nécrose au niveau de la ligature et de la cicatrice

Pour simplifier les chiffres, on peut dire que chez le rat WAG, l'hépatectomie telle que nous la pratiquons enlève 70 p. 100 du foie et en laisse 29 p. 100 " in situ", soit les 29/70ème de la partie enlevée. Cette proportion est remarquablement constante, et est indépendante de l'âge de l'animal, du poids du foie, ainsi que du rapport $\frac{\text{Poids du foie}}{\text{Poids du corps}} \times 100$.

Lors de l'hépatectomie, nous mesurons le poids Pe des lobes enlevés, et nous en déduisons le poids Po des lobes laissés " in situ".

$$Po = Pe \times \frac{29}{70} = 0,415\ Pe,$$

Po représente la quantité de foie à partir de laquelle l'hypertrophie va se produire.

Lorsque un temps t_x après l'opération, nous retrouvons une quantité Px de tissu hépatique, nous pouvons calculer l'augmentation p. 100 de poids du foie qui est égale à

$$\Delta P \text{ p. } 100 = \frac{Px - Po}{Po} \times 100$$

c'est de cette façon que nous exprimons pour le poids l'hypertrophie compensatrice du foie de rat.

TABLEAU I

QUANTITE DE FOIE ENLEVEE ET LAISSEE IN SITU AU COURS D'UNE HEPATECTOMIE PARTIELLE CHEZ LE RAT WISTAR WAG

Poids du Rat	Foie Total		Partie Enlevée		Partie Laissée	
	Poids	Rap. $\frac{\text{Foie}}{\text{Corps}}$	Poids	p.100 Foie Total	Poids	p.100 Foie Total
240	8,20	3,4	5,69	69,5 %	2,40	29,5 %
270	10,74	4,0	7,31	68 %	3,28	30,5 %
260	9,17	3,7	6,72	73,5 %	2,30	25 %
240	9,31	3,85	6,41	69	2,74	29,5 %
270	10,35	3,8	6,98	67,5 %	3,21	31 %
270	10,77	4,0	7,58	70,5 %	3,03	28 %
260	9,84	3,8	6,98	71 %	2,71	27,5 %
270	9,44	3,5	6,46	68,5 %	2,83	30 %
280	10,11	3,6	7,10	70 %	2,86	28,5 %
Moyennes		$3,75 \pm 0,075$		69,7 %		28,8 %
330	9,03	2,7	6,34	70 %	2,54	28 %
465	14,80	3,1	10,58	71,5 %	3,96	27 %
395	12,67	3,15	8,44	66,5 %	4,03	32 %
400	12,20	3,0	8,40	69 %	3,60	29,5 %
400	11,65	2,85	8,22	70,5 %	3,28	28 %
370	10,42	2,75	7,14	68,5 %	3,13	30 %
370	11,30	3,0	7,88	70 %	3,27	29 %
395	11,06	2,75	8,17	74 %	2,74	25 %
420	12,71	3,0	8,46	66,5 %	4,05	32 %
Moyennes		$2,9 \pm 0,06$		69,5 %		28,9 %
Moyennes des deux séries				$69,65 \pm 0,5$		$28,85 \pm 0,5$

Les poids sont exprimés en grammes, les moyennes sont accompagnées de l'erreur standard à la moyenne.

B) Variations des différents constituants hépatiques

A partir des valeurs expérimentales fournies par les dosages nous utilisons trois modes d'expression :

- La concentration calculée par rapport au poids frais
- La concentration ramenée à l'ADN
- L'appréciation de la synthèse nette, telle qu'elle va être définie plus loin.

a) La concentration calculée par rapport au poids frais. C'est une donnée brute, fournie directement par l'analyse, et comme toute donnée brute, elle n'a pas toujours une signification simple. Ses variations ne traduisent pas obligatoirement une modification portant sur le constituant considéré, mais sont la résultante de l'ensemble des variations qui affectent l'organe, et qui peuvent dans certains cas avoir une influence dominante.

b) La concentration rapportée à l'ADN

Il faut d'abord remarquer que les deux valeurs qui entrent dans le rapport $\frac{\text{constituant}}{\text{ADN}}$ n'ont pas même signification. En effet les cellules parenchymateuses ne contiennent qu'environ 75 p. 100 de l'ADN total du foie, alors que du fait de leur taille elles constituent 90 à 95 p. 100 de la masse de la plupart des autres constituants. Cela apporte une erreur par défaut, systématique, dans l'utilisation de tous ces rapports pour caractériser la constitution du parenchyme hépatique proprement dit.

Cette remarque faite, il importe de dire que ce mode d'expression des résultats présente de nombreux avantages :

Tout d'abord, les valeurs que nous obtenons ont une signification physiologique précise : La fixité de la quantité d'ADN contenue dans chaque jeu diploïde de chromosomes en fait une des constantes fondamentales de la cellule, et le rapport $\frac{\text{constituant}}{\text{ADN}}$ nous donne une mesure de la teneur moyenne de ce constituant par cellule.

Ensuite la grande inertie métabolique de l'ADN hépatique en fait un des éléments stables du tissu, et les variations des rapports considérés ne risquent pas d'être dues à des causes fortuites, mais représentent toujours des phénomènes importants.

Enfin, la localisation exclusivement nucléaire de l'ADN en fait la seule référence possible pour les constituants nucléaires, et cette façon d'exprimer les résultats permet une comparaison immédiate entre le cytoplasme et le noyau.

c) Les synthèses nettes. Dans les pages qui vont suivre, nous considérons pour les divers constituants cellulaires, l'évolution des "synthèses nettes" . Il nous semble utile de fixer dès à présent la signification de ce terme et les raisons pour lesquelles l'évolution de ces "synthèses nettes" a été prise en considération.

Dans les recherches modernes, on étudie en général la synthèse d'un constituant au sein d'une cellule ou d'un tissu en utilisant un précurseur marqué. Nous allons montrer que, dans le cas de l'hypertrophie compensatrice du foie, nous pouvons étudier les aspects quantitatifs des synthèses impliquées dans la croissance des lobes demeurés in situ d'une façon beaucoup plus simple par les méthodes classiques que par l'utilisation d'un isotope.

Le terme de "synthèse" désigne toute fabrication d'une molécule à partir de ses précurseurs, à l'exclusion de tout processus d'échange ou d'apport extérieur des molécules envisagées vers les cellules ou le tissu à l'étude.

Cette synthèse peut aboutir à deux phénomènes différents :

1°) D'une part assurer le simple renouvellement des molécules catabolisées, sans qu'il y ait augmentation de la quantité du constituant étudié, la synthèse permet alors simplement le maintien d'un équilibre stationnaire.

2°) D'autre part, assurer l'augmentation du nombre de

molécules du constituant présent dans l'organe ou l'organisme en expérience soit qu'il y ait croissance de cet organisme, soit qu'il s'agisse de substances qui seront excrétées. C'est ce que J. BRACHET (1957) et ZILVERSMIT (1960) appellent la "synthèse nette". PALADE applique un terme spécifique pour le cas des produits secrétés : synthèses d'exportation" les distinguant ainsi des synthèses liées à la croissance.

Le schéma suivant illustre les relations existant entre ces différentes possibilités d'augmentation d'un constituant tissulaire.

Augmentation par :
- Apport extérieur
- Synthèse
  - maintien de composition = renouvellement
  - nette
    - croissance
    - exportation

Il arrive qu'un même processus biochimique aboutissant à un seul constituant soit classé sous deux rubriques différentes, mais selon le niveau de ce processus anabolique, il caractérise des états physiologiques bien définis que les termes utilisés ci-dessus distinguent avec plus ou moins de bonheur.

L'emploi des isotopes ne donne de résultats en valeur absolue que dans le cas du seul renouvellement : la mesure de la synthèse doit être alors basée sur l'étude cinétique de la décroissance d'activité spécifique d'un constituant marqué au sein d'un système supposé être en état stationnaire. On peut calculer le pourcentage de molécules détruites par unité de temps, qui est équilibré par un pourcentage égal de molécules resynthétisées pour maintenir la constance de composition du système.

Lorsqu'il s'agit de l'hypertrophie compensatrice il ne peut être question d'état stationnaire, puisque les cellules sont le siège d'une croissance suivie de mitose.

Il y a non seulement renouvellement des constituants mais accroissement du nombre de molécules, et il n'est certainement pas permis de postuler que le renouvellement se poursuit à la même vitesse que lors de l'état stationnaire. En effet, HALVERSON (1958) puis CHAYEN et coll. ont montré que chez les levures, les phénomènes de croissance comportent un ralentissement considérable du "turn over", ce que l'on peut raisonnablement mais prudemment étendre à la croissance des tissus d'animaux supérieurs. Dès lors, les valeurs calculées pour le renouvellement des divers constituants du foie normal, ne permettraient de faire qu'une correction bien imparfaite des " synthèses nettes". Après hépatectomie partielle, la mesure des activités spécifiques des constituants qui demeure seule accessible à l'expérimentation isotopique, ne permet qu'une analyse globale, sans distinction de ce qui revient à la croissance et à l'entretien.

Si nous utilisons simplement la possibilité que nous donne l'hépatectomie telle que nous la pratiquons, de connaître le poids de foie Po laissé en place au moment de l'intervention ainsi que les concentrations des divers constituants - soit Co la concentration de l'un pris comme exemple - nous pouvons calculer la quantité Co x Po du constituant présent dans les lobes "in situ" au temps To.

Si un temps x après l'opération on en trouve une quantité Cx. Px, la différence Cx. Px - Co. Po donne la valeur absolue de la synthèse nette du constituant et la relation :

$$\frac{Cx \,.\, Px - Co \,.\, Po}{CoPo} \times 100$$

exprime la synthèse nette pour 100 survenue dans l'intervalle de temps considéré, représentative de l'accroissement des constituants.

Ce mode d'expression à l'avantage de ne pas poser le problème de la synthèse de "maintien" et évite de faire une hypothèse sur l'évolution probable subie par la vitesse du renouvellement proprement dit au cours de la restauration du foie.

Cependant ce mode d'expression qui est parfaitement valable pour les acides nucléiques, n'a pas toujours la signification que les auteurs cités ci-dessus (BRACHET et ZILVERSMIT) ont donné au terme de synthèse nette. En effet, le foie n'est pas un système isolé dans l'organisme et de nombreux échanges ont lieu, soit comme c'est le cas pour les protéines et les phospholipides, qu'une partie des produits synthétisés " migre" vers le plasma soit comme c'est le cas pour les lipides et la plupart des petites molécules, qu'il y ait transport vers le foie à partir d'un autre organe.

Pour cette raison, nous utilispns le terme Synthèse nette intracellulaire, qui peut s'appliquer à tous les constituants que nous avons étudiés dans ce travail pour désigner la relation :

$$\frac{Cx\ Px - Co\ Po}{Co\ Po}$$

qui exprime l'augmentation des différents constituants présents dans les cellules au moment des prélèvements. Cette augmentation est la seule représentative de l'accroissement de substance hépatique réalisée par l'hypertrophie compensatrice.

CHAPITRE II

ETUDE DE LA CROISSANCE PONDERALE

L'augmentation de poids est une des données de base de notre étude, celle qui, en première approximation peut servir à mesurer l'évolution de l'hypertrophie compensatrice et peut être utilisée pour l'étude statistique des faits.

Cependant, la relative facilité avec laquelle on l'obtient lorsque les conditions d'opération ont été fixées et standardisées, ne doit pas nous faire oublier la complexité de sa signification.

C'est pourquoi nous envisagerons successivement :

- La signification de l'augmentation de poids du foie
- La forme prise par la courbe représentant cette augmentation en fonction du temps.
- La dispersion et la distribution des résultats autour de la courbe des moyennes, de façon à pouvoir fixer l'amplitude des variations physiologiques du phénomène.
- La vitesse de croissance calculée d'après le poids
- Le problème de la reconstitution du poids à longue échéance.

A) IMPORTANCE ET SIGNIFICATION DU POIDS

L'augmentation de poids traduit la croissance globale de l'organe, c'est la résultante de divers facteurs, dont les uns, tels

les phénomènes métaboliques provoquent une hypertrophie cellulaire, et les autres la multiplication cellulaire ou hyperplasie.

1°) L'activité métabolique de l'organe est profondément modifiée du fait de l'opération : Le rôle de régulateur que le foie joue dans les divers métabolismes étant capital pour le fonctionnement de nombreux tissus, les lobes laissés en place qui ne représentent que le 1/3 du parenchyme original doivent continuer à faire face aux besoins de l'organisme qui ont conservé la même ampleur. Cet excès de travail entraîne des modifications importantes, que l'on peut répartir en trois catégories distinctes :

a) l'épuisement des réserves hépatiques : pour maintenir la glycémie, la teneur en glycogène s'effondre dans les 4 premières heures qui suivent l'hépatectomie, et ce fait peut entraîner la mort des animaux lorsqu'ils sont à un régime pauvre en glucides ou bien soumis à un jeûne prolongé.

De même, certaines réserves protéiques diminuent. Toutes ces actions tendent à diminuer le poids de l'organe restant.

b) la formation de dépôts : inversement, l'amputation des 2/3 des systèmes enzymatiques entraîne une baisse de rendement dans certaines transformations provoquant l'accumulation de matières premières qui ne pouvant être transformées immédiatement encombrent l'organe de dépôts inutilisables et même nuisibles aux processus de réparation tissulaire. Tel est le cas des graisses neutres qui réalisent une stéatose pouvant atteindre 25 à 30 p. 100 du poids frais de l'organe, et rendent inintelligibles les modifications de poids.

Des recherches préliminaires effectuées au laboratoire avec Madame CHANY puis avec R. RASHID nous ont permis de sélectionner une souche d'animaux (Wistar W.A.G.) faisant une stéatose

modérée.

Après hépatectomie, la teneur en lipides du foie de ces animaux qui est de l'ordre de 7 g. pour 100 g. de foie frais à l'état normal, n'est pas sensiblement augmentée et dépasse rarement 10 g. pour 100 g. ce qui permet une interprétation physiologique simple des variations de poids.

c) la synthèse de certains constituants jouant un rôle fondamental dans la vie et l'organisation de la cellule, l'augmentation d'activité métabolique nécessite un fonctionnement interrompu des systèmes enzymatiques. Ce rythme élévé de travail met rapidement en jeu les mécanismes formateurs d'enzymes et cette synthèse de protéines-enzymes renforce la capacité des systèmes fonctionnels, existant dans les cellules.

2°) La multiplication cellulaire :

L'augmentation de fonctionnement et la multiplication des systèmes fonctionnels provoquent un important accroissement de volume de la cellule. Lorsque cet accroissement de volume dépasse un certain niveau, il rend malaisé le contrôle de la vie cellulaire par les organes nucléaires et nécessite une réorganisation du parenchyme. Cet effort de réorganisation se traduit par l'apparition rapide des phénomènes de multiplication cellulaire qui constituent le véritable processus de réparation de l'organe, processus destiné à mettre en place une quantité de parenchyme néoformé suffisante pour assurer la satisfaction des besoins de l'organisme sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à un hyperfonctionnement des systèmes cellulaires.

3°) Les variations de la teneur en eau

Les tissus en voie de croissance ont toujours une teneur en eau plus élèvée que les tissus adultes, le foie en voie de prolifération n'échappe pas à cette règle (ZAKI).

Le tableau suivant résume les variations de teneur en eau des foies de nos animaux, telles que l'on peut les déduire des mesures de poids sec, effectuées sur le prélèvement obtenu à l'hépatectomie et sur le foie retrouvé en sacrifiant les animaux à de temps variables après l'opération.

Temps	Nbre Animaux	à l'hépatectomie	au sacrifice
24 heures	4 animaux	70,4	71 $\pm$ 0,9
36 heures	8 animaux	70,6	72,2 $\pm$ 0;6
48 heures	8 animaux	70,3	71;6 $\pm$ 1
60 heures	8 animaux	70,.8	72,8 $\pm$ 0,5

Nous voyons que les teneurs en eau augmentent après hépatectomie, mais que les variations constatées ne sont pas assez importantes pour intervenir dans les résultats.

B) FORME PRISE PAR L'AUGMENTATION DE POIDS EN FONCTION DU TEMPS

Les résultats sont consignés dans le tableau n° 11

Dans la lèrecolonne figure le n° des rats, dans la 2ème est inscrite la quantité de foie enlevée au moment de l'opération, dans la 3 ème la quantité de foie Po laissée en place, estimée aux 29/70ème de la quantité enlevée à l'opération. Dans la 4 ème la quantité de foie P_x retrouvée lors du sacrifice de l'animal. Dans la 5 ème l'augmentation de poids ramenée en pour cent de la quantité de départ

$$P.\ p.\ \frac{100 = Px - Po}{Po} \times 100.$$

Les moyennes de ces dernières valeurs sont accompagnées des er-

reurs standard à la moyenne délimitant l'intervalle dans lequel nous avons 95 chances sur 100 de trouver la vraie moyenne de chaque groupe.

Nous remarquons :

1°) Que pendant les 6 ou 7 heures qui suivent l'hépatectomie le poids a tendance à baisser, (-30 %) ce qui traduit l'épuisement des réserves hépatiques en glycogène et protéines.

2°) à partir de la 6ème heure, une phase de croissance s'atténuant régulièrement et qui peut être représentée par une droite lorsque le temps est exprimé en logarithmes.

3°) la longueur du phénomène : lorsqu'on laisse un poids Po égale à 29 p. 100 du foie total, la régénération de l'organe est terminée lorsque le foie a repris sa masse initiale, c'est-à-dire revient au poids Px = 100 pour lequel la relation $\frac{Px - Po}{Po} \times 100$, qui nous sert à mesurer le phénomène, atteint la valeur $\frac{100 - 29}{29} \times 100 = 245$ p. 100. Nous voyons que même si la loi de croissance que nous venons de définir reste valable dans la dernière partie du phénomène, la ligne 245 p. 100, n'est atteinte qu'après 64 jours. En outre dès le 16ème jour nous voyons s'amorcer un plateau qui témoigne certainement que la fin réelle de cette régénération est plus tardive.

Ce sont là des temps considérablement plus longs que ceux envisagés par nombre d'auteurs qui pensent qu'au bout de 10 à 15 jours la croissance est terminée, en fait à ce moment la vitesse de croissance est devenue faible, mais peut être malgré tout bien mise en évidence par l'utilisation d'une échelle logarithmique pour le temps.

4°) Cette droite peut être exactement définie par la formule:

$$\Delta P_p \quad 100 = 105 \log. \frac{t - to}{6} - 16.$$

TABLEAU II

AUGMENTATION DU POIDS DU TISSU HEPATIQUE LAISSE EN PLACE EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE

mps après patectomie	N° du Rat et Série	Poids du Foie en g			Différence en p. 100
		Enlevé P_e	Laissé P_o	Retrouvé	
eures	18-1	8,0	3,3	2,94	- 11 %
	26-1	8,3	3,45	3,5	+ 1,5 %
	38-2	6,6	2,7	2,3	- 15 %
	33-2	6,7	2,8	2,5	- 11 %
	3-3	6,5	2,7	2,5	- 7 %
	11-3	8,0	3,3	2,7	- 15 %
		7,35	3,0	2,75	- 9,5 % $\pm$ 3
heures	24-1	7,9	3,3	3,5	+ 6 %
	20-1	6,5	2,7	3,3	+ 22 %
	31-2	7,8	3,2	3,9	+ 22 %
	6-3	7,85	3,25	3,9	+ 20 %
	44-3	6,95	2,9	2,9	+ 0 %
	53-3	6,8	2,8	3,4	+ 21 %
		7,3	3,05	3,4	+ 15 % $\pm$ 4,5
heures	25-1	6,6	2,7	3,7	+ 37 %
	22-1	6,7	2,8	3,8	+ 36 %
	30-2	6,6	2,7	3,6	+ 33 %
	37-2	7,2	3,0	3,7	+ 23 %
	10-3	7,3	3,0	3,1	+ 3 %
	7-3	7,45	3,1	2,9	- 6,5 %
	39-3	6,9	2,9	3,6	+ 24 %
	61-4	6,7	2,8	4,0	+ 43 %
	63-4	6,7	2,8	3,0	+ 7 %
		6,9	2,86	3,95	+ 22 % $\pm$ 7

TABLEAU II (Suite)

emps après Hépatectomie	N° du Rat et série	Poids du Foie			Différence en p. 100
		Enlevé Pe	Laissé Po	Retrouvé	
	17-1	7,7	3,2	3,3	+ 3 %
	29-2	7,7	3,2	4,7	+ 47 %
	35-2	7,4	3,1	3,9	+ 26 %
	8-3	7,8	3,2	5,3	+ 66 %
	14-3	6,85	2,85	4,25	+ 49 %
	5-3	7,4	3,1	5,9	+ 90 %
	52-3	5,9	2,45	3,9	+ 59 %
4 heures	201-7	6,55	2,7	3,8	+ 41 %
	202-7	8,3	3,45	5,4	+ 56,5 %
	203-7	7,8	3,2	4,1	+ 27 %
	213-7	7,3	3,0	4,5	+ 50 %
	214-7	8,5	3,5	5,1	+ 46 %
	215-7	7,3	3,0	4,3	+ 43,5 %
	216-7	7,1	2,95	4,3	+ 46 %
		7,4	3,06	4,48	+ 46,5 % $\pm$ 5,6
	21-1	7,0	2,9	5,5	+ 89,5 %
	34-2	6,6	2,7	4,1	+ 52 %
	13-3	7,3	3,0	5,6	+ 86,5 %
	50-3	7,4	3,1	5,7	+ 84 %
	62-4	7,65	3,2	5,9	+ 84 %
	64-4	7,0	2,9	5,6	+ 93 %
6 heures	169-5	6,4	2,65	4,9	+ 85 %
	170-5	7,0	2,9	4,3	+ 48 %
	171-5	6,5	2,7	4,3	+ 59 %
	172-5	9,5	3,95	4,6	+ 16,5 %
	173-5	9,2	3,8	5,1	+ 34 %
	174-5	7,3	3,0	4,8	+ 60 %
	175-5	7,7	3,2	4,3	+ 34 %
	176-5	7,9	3,3	5,7	+ 73 %
	185-6	7,6	3,15	5,5	+ 74,5 %
	186-6	8,6	3,6	5,95	+ 65 %
	187-6	8,4	3,5	5,3	+ 51,5 %
	188-6	8,7	3,6	4,6	+ 28 %
	193-6	7,6	3,15	5,5	+ 74,5 %
	194-6	7,4	3,1	4,85	+ 56,5 %
	195-6	6,6	2,7	4,35	+ 61 %
	196-6	6,5	2,7	4,5	+ 66,5 %
		7,55	3,1	5,0	62,5 % $\pm$ 4,5

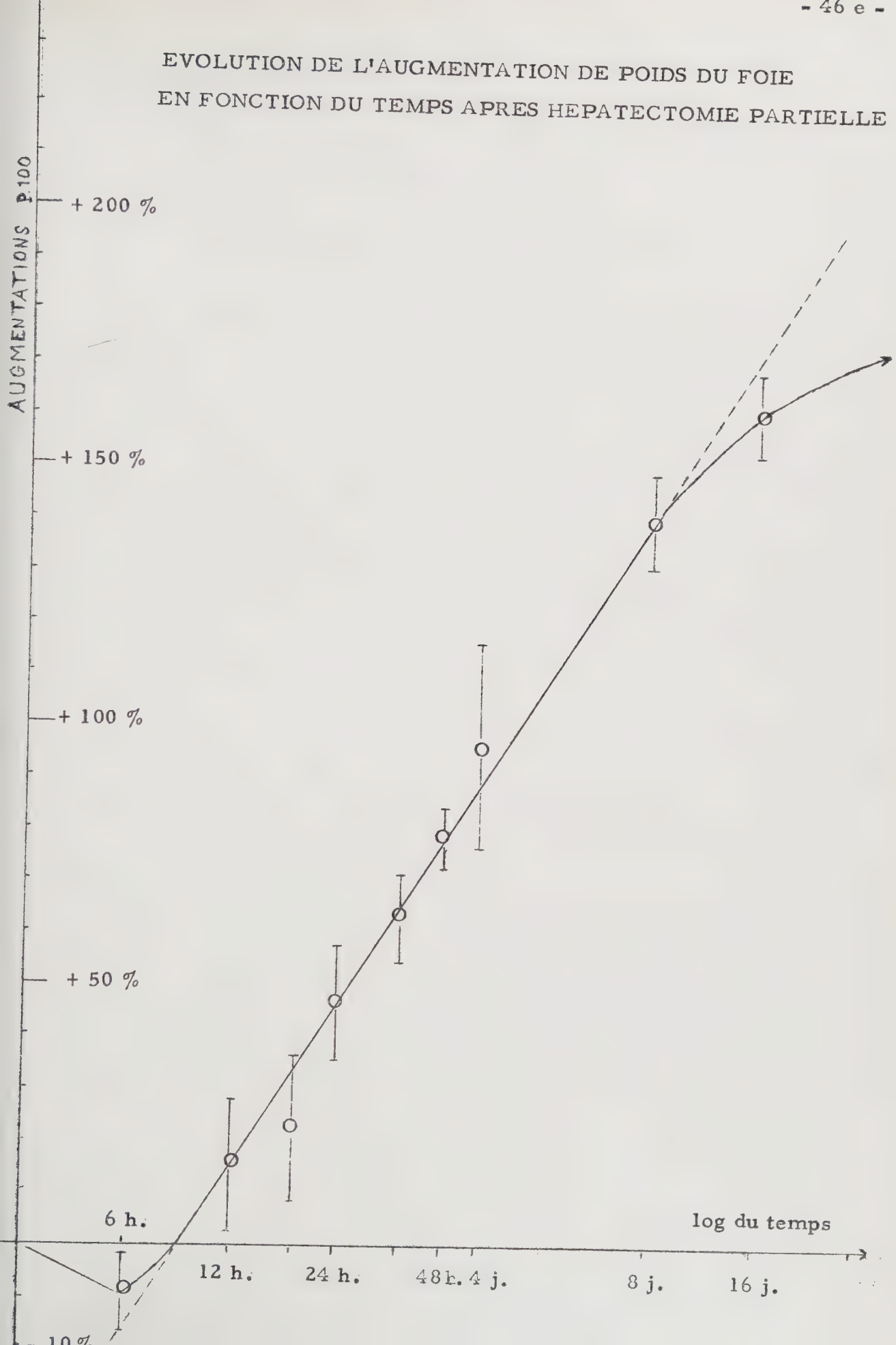
TABLEAU II (Suite)

mps après patectomie	N° du Rat et Série	Poids du Foie			Différence en p. 100
		Enlevé P_e	Laissé P_o	Retrouvé	
48 heures	19-1	7,3	3,0	5,6	+ 86,5 %
	32-2	9,2	3,8	6,1	+ 60,5 %
	36-2	7,6	3,15	5,0	+ 59 %
	4-3	7,8	3,2	5,7	+ 78 %
	9-3	7,9	3,3	5,8	+ 76 %
	161-5	8,3	3,45	5,9	+ 71 %
	162-5	7,2	3,0	5,1	+ 70 %
	163-5	6,9	2,9	5,6	+ 93 %
	164-5	7,5	3,1	5,7	+ 84 %
	165-5	6,7	2,8	5,6	+100 %
	166-5	6,9	2,9	5,1	+ 76 %
	167-5	8,5	3,5	5,9	+ 68,5 %
	168-5	7,9	3,3	5,2	+ 57,5 %
	189-6	7,15	3,0	5,6	+ 86,5 %
	190-6	8,25	3,4	6,2	+ 82,5 %
	191-6	7,0	2,9	5,3	+ 83 %
	192-6	9,5	3,95	7,5	+ 90 %
		7,75	3,2	5,70	78 % $\pm$ 3
60 heures	177-5	7,1	2,95	5,8	+ 96,5 %
	178-5	7,5	3,1	6,6	+ 113 %
	179-5	8,2	3,4	5,5	+ 61,5 %
	180-5	8,1	3,4	6,5	+ 91 %
	181-5	6,9	2,9	5,1	+ 76 %
	182-5	6,3	2,6	6,2	+138 %
	183-5	6,9	2,9	5,7	+ 96,5 %
	184-5	7,0	2,9	5,7	+ 96,5 %
		7,25	3,0	5,9	96 % $\pm$ 8,7

TABLEAU II (Suite)

Temps après Hépatectomie	N° du Rat et Série	Poids du Foie			Différence en p. 100
		Enlevé Pe	Laissé Fo	Retrouvé	
72 heures 96 heures	15-3	8,5	3,5	6,6	+ 88,5 %
	23-1	8,4	3,5	7,4	+ 111 %
	27-2	7,0	2,9	7,7	+ 166 %
		8,0	3,3	7,2	
192 heures	16-1	8,9	3,7	8,4	+ 127 %
	28-2	7,2	3,0	7,6	+ 153 %
	2-3	8,2	3,4	7,7	+ 127 %
	59-4	7,7	3,2	7,9	+ 147 %
	60-4	8,0	3,3	7,7	+ 133 %
	197-8	7,1	2,95	6,9	+ 134 %
	198-8	7,0	2,9	7,2	+ 148 %
	199-8	7,0	2,9	7,4	+ 155 %
	200-8	6,2	2,6	6,2	+ 138 %
		7,5	3,1	7,44	140 % $\pm$ 4
384 heures	55-4	8,4	3,5	9,0	+ 157 %
	56-4	8,2	3,4	9,0	+ 165 %
	57-4	7,1	2,95	7,6	+ 158 %
	58-4	7,0	2,9	7,7	+ 165 %
		7,7	3,2	8,35	161 % $\pm$ 2,5

EVOLUTION DE L'AUGMENTATION DE POIDS DU FOIE
EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE



Etant donné que nous avons défini ΔP p. 100 comme étant égal à $\frac{P - Po}{Po} \times 100$, nous aboutissons à l'égalité.

$$\frac{P - Po}{Po} \times 100 = 105 \log. \frac{t - to}{6} - 16. \quad (I)$$

Cette formule est exacte dans les conditions expérimentales qui sont les nôtres, et un simple changement dans la souche des animaux ou leur régime alimentaire peut apporter des modifications des coefficients de correction.

Ce qui reste valable dans tous les cas c'est que la courbe représentative du phénomène est une droite lorsque le temps est exprimé en logarithmes, droite qui peut être représentée par une formule simplifiée dans laquelle il n'est pas tenu compte des facteurs de correction. Nous pouvons alors dire que, un temps t après l'ablation de l'organe l'augmentation $\frac{P - Po}{Po}$ de poids de l'organe est approximativement égale au log du 1/6e du temps ou encore :

$$\frac{P - Po}{Po} = \log \frac{t}{t'o} \quad (II)$$ t'o étant le temps 6 heures, à partir duquel commence l'augmentation de poids.

Comme le montre le tableau n° III ci-dessous, la concordance entre nos valeurs expérimentales

et les valeurs théoriques est bonne dans le cas de la formule exacte, et l'est moins dans le cas de la formule simplifiée. La moyenne des valeurs expérimentales est accompagnée de l'intervalle de confiance dans lequel le calcul statistique nous dit que nous avons 95 chances sur 100 de trouver la vraie moyenne.

TABLEAU III

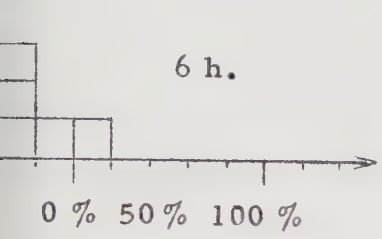
Temps	$\frac{t}{t'_0}$	valeurs théoriques		valeurs expérimentales	
		formule simplifiée (II)	formule exacte (I)	moyenne	intervalle de confiance 95 %
6	1	0	- 16	-9,5	- 17 à - 2
12	2	30	+ 15,5	+ 15	+ 2 à + 28
18	3	47	+ 33	+ 22	+ 27 à + 37
24	4	60	+ 47	+ 46,5	+34,5 à+58,5
36	6	78	+ 66	+ 62,5	+53,5 à+71,5
48	8	90	+ 78,5	+ 78	+ 72 à + 84
60	10	100	+ 89	+ 96	+ 76 à +116
192	32	150	+141,5	+140	+131à +149
384	64	180	+173	+161	+153à +169

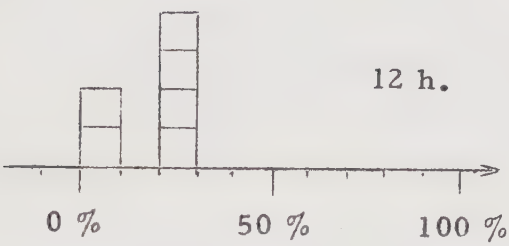
C)ETUDE DE LA DISPERSION DES POINTS

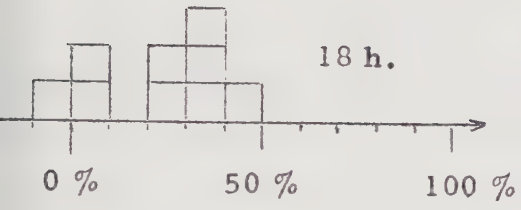
La réprésentation d'un phénomène biologique par une droite ne peut être qu'une représentation schématique indiquant le déroulement des faits et permettant de dégager une loi. En réalité c'est une zone ayant une notable épaisseur que l'on devrait tracer. C'est pour mettre en évidence cette "épaisseur" que nous avons réuni sur une figure les histogrammes de dispersion des résultats autour de la moyenne pour chacun des points étudiés ; les résultats étant groupés en classes de 10 p.100. d'intervalle.

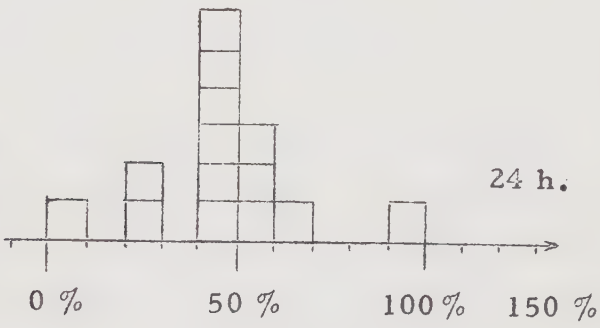
AUGMENTATION DU POIDS DU FOIE EN FONCTION DU TEMPS

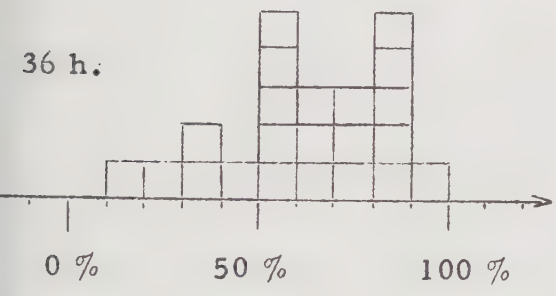
HISTOGRAMME DE DISPERSION DES RESULTATS

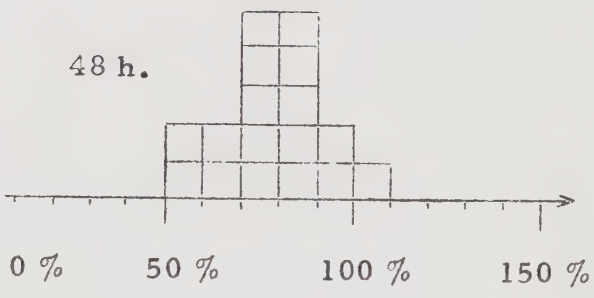


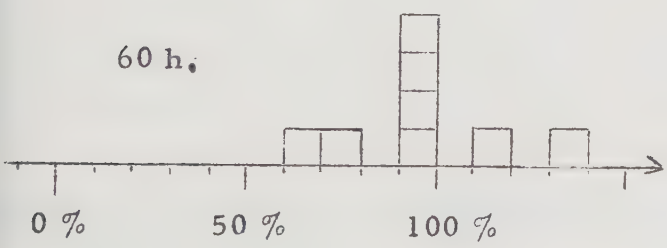


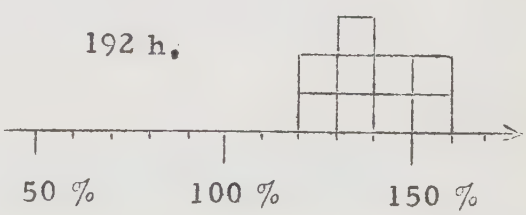


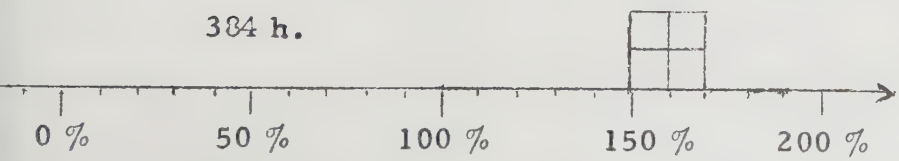












Nous pouvons ainsi mettre en relief un fait intéressant : à la I2e, la 18e et la 36e heure aprés hépatectomie, nous obtenons des distributions dissymétriques dans lesquelles la moyenne ne coïncide ni avec la classe modale ni avec la classe médiane. Au contraire, à partir de la 48e heure les distributions sont symétriques et classes moyennes, modales et médianes sont confondues.

Cette dissymétrie traduit un retard chez certains animaux. Ce retard est rattrappé à partir de la 48e heure ; phénomène que l'on retrouve toutes les fois que l'on a des retards de croissance.

Comment expliquer ce retard?

La stabilité d'un organe adulte est le résultat de l'équilibre de différentes actions antagonistes ; d'une part facteurs inhibiteurs de la croissance et d'autre part facteurs activateurs. Après hépatectomie les activateurs de croissance l'emportent, facilement chez certains sujets, difficilement chez d'autres pour lesquels l'inhibition forte nécessite une activation plus importante. Par la suite, cette activation plus importante permet à ces animaux d'avoir une vitesse de croissance plus rapide et de rattrapper les autres.

Quelle que soit la valeur de cette hypothèse, la présence constante dans les 36 premières heures après hépatectomie d'animaux attardés complique la mesure de l'importance de la restauration du tissu et impose, plus particulièrement en ce qui concerne les essais de substances inhibitrices de se placer à des temps où ce retard n'existe plus pratiquement après la 36e heure.

D) ETUDE DU TAUX DE CROISSANCE AU COURS DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

G. TEISSIER a montré que toute croissance peut être représentée par une relation de la forme : $\frac{dp}{dt} = \mu Po.$

Autrement dit la croissance en fonction du temps est proportionnelle au poids de départ de l'organe et à un facteur μ qui est le taux de croissance.

Nous avons calculé ce taux de croissance à partir de nos données expérimentales, toutefois pour avoir des résultats comparables, nous avons ramené par calcul le poids du foie de tous nos animaux à une même valeur qui correspond à la moyenne déduite de l'expérience. Nous mesurons le temps en heures, ce qui donne des taux de croissance très petits. Nous trouvons ces valeurs dans le tableau n° IV.

Nous pouvons comparer ce taux de croissance à celui du foie de rat au moment de la naissance : 0,005, ce qui nous permet de dire que l'hypertrophie compensatrice dans ses premiers stades est un phénomène aussi rapide que la croissance d'un foie embryonnaire.

Nous pouvons d'autre part le comparer aux phénomènes de croissance les plus rapides étudiés : les bactéries en phase exponentielle ont un taux constant et supérieur à 1 tant qu'il n'y a pas de facteurs limitants (J. MONOD).

Ce taux diminue rapidement comme le montre la courbe ci-dessous :

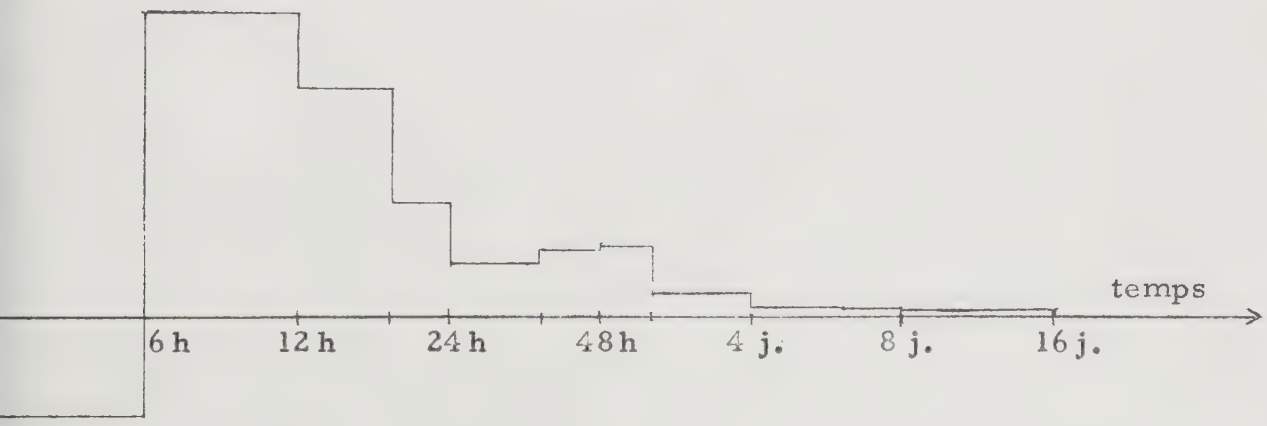


TABLEAU IV

Valeur du taux de croissance $\mu = \frac{(dp/dt)}{P}$ du tissu au cours de l'hypertrophie compensatrice .

temps	dt	Poids du Foie P	dp	dp/dt	Valeurs expérimentales moyenne de $\mu = \frac{dp/dt}{P}$
0		3,0			
	6		-0,25	-0 ,04	-0,013
6		2,75			
	6		+0,65	0,11	+0,040
12		3,4			
	6		+0,7	0,11	+0;030
18		4,1			
	6		+0,35	0,06	+0,015
24		4,45			
	12		+0;35	0,03	+0,007
36		4,8			
	12		+0,50	0,04	+0;0085
48		5,3			
	12		+0;6	0,05	+ 0,009
60		5,9			
	36		+0,6	0,017	+ 0,003
96		6,5			
	96		+ 0,7	0,007	+ 0,001
192		7,2			
	192		+ 0,6	0,003	+ 0,0005
384		7,8			

Dès la 24ème heure, l'hypertrophie se fait avec une vitesse 100 fois plus faible que la croissance bactérienne.

D'autre part la diminution indique qu'il ne s'agit pas d'une croissance libre, mais qu'elle reste controlée par de nombreuses inhibitions. Enfin l'arrêt de la prolifération cellulaire lorsque l'organe est apte à assurer l'intégralité de ses fonctions n'est pas un phénomène brutal ni rapide, et la persistance d'un taux de croissance non nul laisse présentir la persistance des facteurs activateurs longtemps après que l'impulsion première s'est calmée.

E) RECONSTITUTION DU POIDS A LONGUE ECHEANCE

Nous avons vu qu'au 16ème jour, la courbe de poids commence à s'infléchir.

Que signifie cette inflexion ? est-un point aberrant? ou bien est-ce que cela traduit réellement un ralentissement dans le processus de prolifération cellulaire qui signifirait en fait que la restauration de l'organe n'est jamais totale.

Pour répondre à cette question, nous avons fait l'expérience suivante : Nous avons hépatectomisé 12 rats WAG dont nous avons sacrifié les 11 survivants 4 mois 1/2 plus tard.

Après un si long temps, le poids des animaux a trop varié pour que nous puissions utiliser le mode de calcul habituel, nous sommes donc obligés d'avoir recours au rapport $\frac{\text{Poids du foie}}{\text{Poids du corps}} \times 100$ pour avoir une idée de l'état dans lequel se trouve la masse hépatique.

Chez le rat WAG de même âge et de poids analogue, nous avons vu que le rapport est égal à $2,9 \pm 0,06$ (Tableau 1, 2ème série).

Sur les 10 animaux opérés, seuls 3 ont un rapport normal, les autres n'ont pas reconstitué leur masse initiale de foie, et la moyenne est significativement plus faible.

Les résultats sont présentés dans le tableau n°V

TABLEAU V

Valeurs du rapport $\frac{\text{Poids du foie}}{\text{Poids du corps}}$ x 100,4 mois 1/2 après opération

Poids du Rat	Poids du Foie	Rapport
350	7,65	2,2
445	9,55	2,1
415	9,52	2,3
310	8,5	2,7
345	8,7	2,5
385	un abcès dans le foie	
390	9,7	2,5
355	9,0	2,55
380	11,75	3,1
400	10,0	2,5
385	11,2	2,9
		moyenne 2,53

C'est là, pensons-nous, que l'on peut trouver une mesure de ce que l'on a appelé le parenchyme de luxe, il correspond à la masse de l'organe qui n'est pas reconstituée lorsque le rat reste dans des conditions normales.

CHAPITRE III

EVOLUTION DE L'ACIDE DESOXYRIBONUCLEIQUE

1°) Signification de l'ADN

La signification de l'ADN est beaucoup plus simple que celle du poids. Constituant fondamental du noyau, son augmentation nous donne une mesure biochimique fidèle des processus d'hyperplasie cellulaire.

Une seule difficulté importante subsiste pour l'interprétation des résultats : Nous l'avons déjà souligné, alors que les cellules parenchymateuses représentent près de 95 p. 100 du poids du foie, elles ne contiennent que 75 p.100 de l'ADN de l'organe, le reste étant réparti dans les autres types cellulaires de tailles plus petites. D'autre part, un simple processus inflammatoire amènera sur les lieux une grande quantité de polynucléaires dont l'ADN risque d'être confondu avec celui des cellules hépatiques. Ceci nous a imposé d'éliminer de notre travail tout animal qui, lors du sacrifice, présente une cicatrice hépatique qui n'est pas d'une propreté rigoureuse, ou quelqu' autre signe d'inflammation.

L'ADN est exprimé soit en concentration par g de foie frais, soit par l'augmentation de la quantité absolue de l'organe qui représente la synthèse nette. Les chiffres sont rassemblés dans le Tableau VI.

2°) Variations de concentration

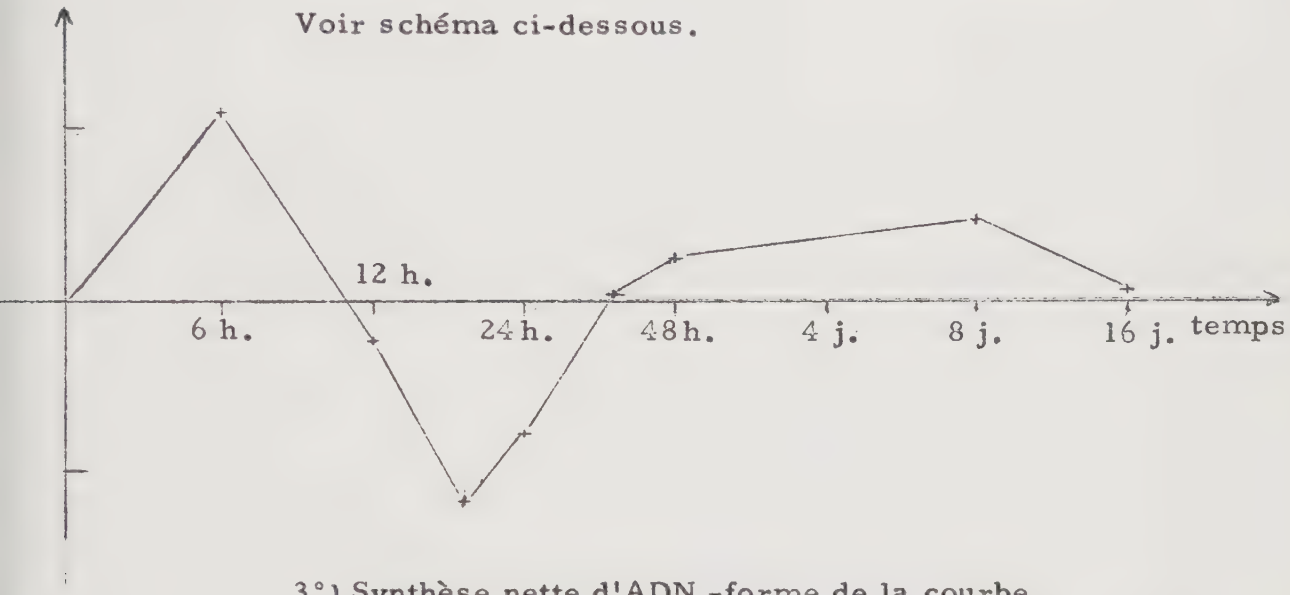
La concentration en ADN augmente dans les 6 premières heures après hépatectomie, ce qui traduit sans doute la baisse de certains

autres constituants cellulaires.

Cette augmentation de concentration ne dure pas et fait place à une baisse qui se maintient jusqu'à la 24ème heure, baisse de concentration, contemporaine de la synthèse des autres constituants hépatiques et qui témoigne d'un processus d'hypertrophie cellulaire précédant l'hyperplasie.

A partir de la 36ème heure, les variations n'ont plus qu'une faible amplitude.

Voir schéma ci-dessous.



3°) Synthèse nette d'ADN -forme de la courbe

Les chiffres du tableau(n° VI) ont servi à établir la courbe Cette courbe est nettement différente de celle du poids, c'est une courbe en S qui présente plusieurs caractéristiques :

a/ Un "temps de latence". La synthèse de l'ADN ne se déclanche activement qu'à la 24ème heure, 18 heures après l'augmentation du poids, les faibles variations des premières heures ne sont pas statistiquement significatives.

b/ à partir de la 24ème heure, la courbe est une droite à pente rapide. Le doublement de l'ADN total(augmentation de 100 p. 100) est atteint peu après la 48ème heure, c'est le moment où l'observation microscopique révèle l'apparition d'un grand nombre de mitoses.

c/ à partir de la 96ème heure, on a un fléchissement progressif de la vitesse de synthèse, et il est vraisemblable que de même que la reconstitution du poids de l'organe n'est jamais totale, le nombre primitif de cellules n'est jamais atteint.

Nous verrons dans la discussion, l'interprétation physiologique de ces données.

TABLEAU VI

EVOLUTION DE L'ADN HEPATIQUE EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

ps après atectomie	N° des Rats	Conc. en µg de P par g foie frais		Quantité d'ADN en µg de P		
		Avant	Après	Laissée in situ	Retrouvée	Différence p. 100
heures	18-1	180	200	600	585	- 2,5 %
	26-1	168	182	580	630	+ 8,5 %
	38-2	169	230	460	530	+ 15 %
	33-2	188	221	525	525	0 %
	3-3	-	202	-	510	-
	11-3	172	196	565	535	- 5 %
		176	205	545	555	+ 3 % ± 4
heures	24-1	194	175	630	615	- 2,5 %
	20-1	180	174	480	570	+ 19 %
	31-2	180	170	590	660	+ 13,5 %
	6-3	173	145	565	570	+ 1 %
	44-3	-	198	-	570	-
	53-3	-	185	-	620	-
		182	175	565	600	+ 7,5 % ± 6
heures	25-1	190	151	525	575	+ 9,5 %
	22-1	180	153	495	570	+ 15 %
	30-2	207	147	565	530	- 6 %
	37-2	190	147	565	540	- 4,5 %
	10-3	193	155	590	480	- 18,5 %
	7-3	160	194	490	545	+ 11 %
	61-4	198	138	550	555	+ 1 %
	63-4	214	192	595	575	- 3,5 %
		192	160	545	545	+ 0,5 % ± 4

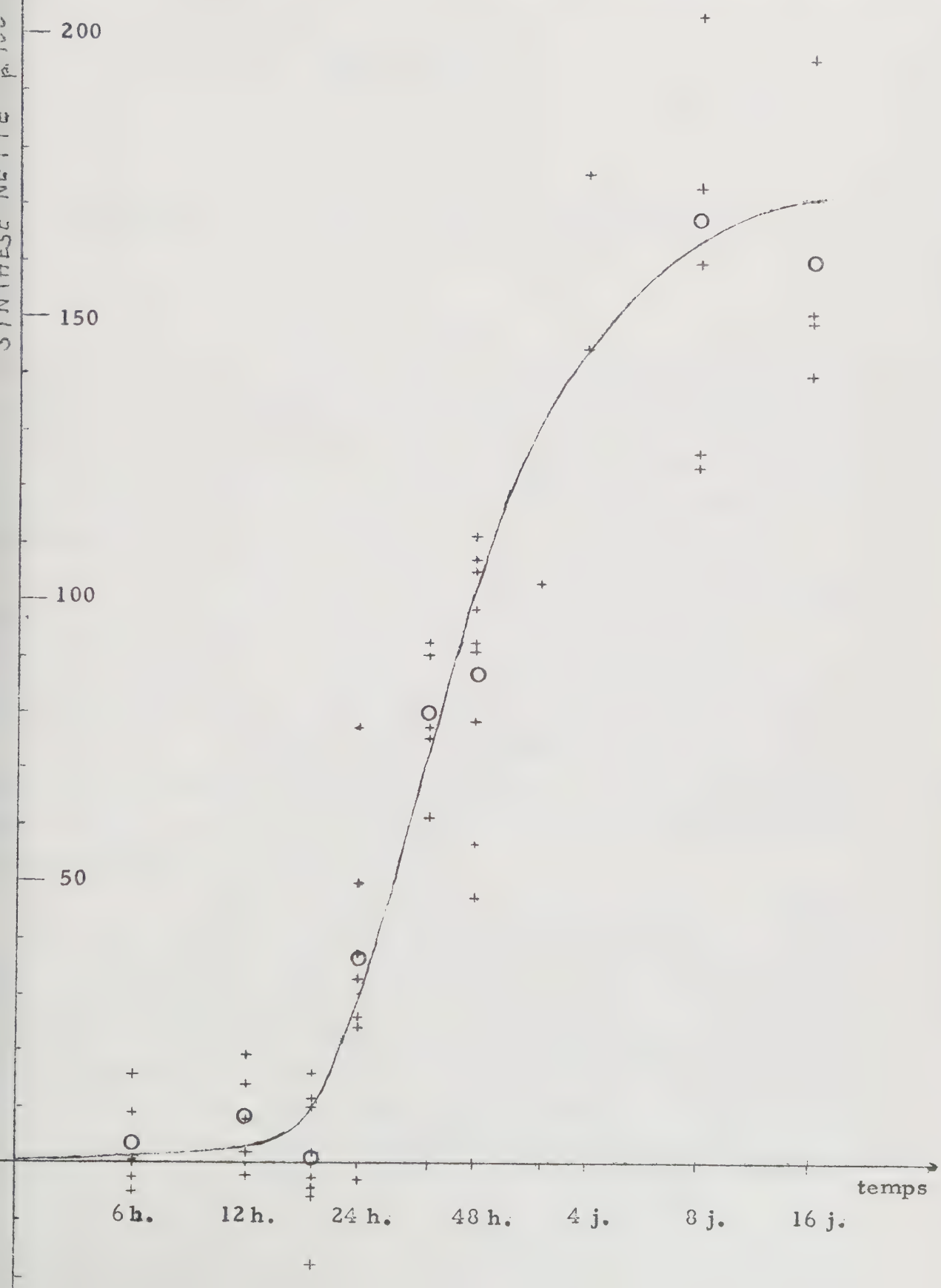
TABLEAU VI (Suite)

après ectomie	N° des Rats	Conc. en µg de P par g foie frais		Quantité d'ADN en µg de P		
		Avant	Après	Laissée in situ	Retrouvée	Différence p. 100
eures	17-1	169	157	540	520	- 3,5 %
	29-2	166	139	525	650	+ 24 %
	35-2	170	182	520	710	+ 36,5 %
	8-3	161	147	525	785	+ 49,5 %
	14-3	178	157	500	665	+ 33 %
	5-3	172	158	525	930	+ 77 %
	52-3	206	163	505	635	+ 26 %
		175	158	520	700	+ 34,5 % ± 10
eures	21-1	168	170	490	930	+ 90 %
	34-2	160	184	435	700	+ 61 %
	13-3	171	-	525	-	-
	50-3	-	176	525	1010	+ 92,5 %
	62-4	164	157	525	925	+ 76 %
	64-4	181	166	525	930	+ 77 %
		169	171	505	900	+ 79 % ± 6
eures	19-1	189	192	560	1070	+ 91 %
	32-2	189	174	720	1060	+ 47 %
	36-2	169	181	535	900	+ 68 %
	4-3	151	179	490	1015	+ 107 %
	9-3	168	147	545	850	+ 56 %
	189-5	182	199	540	1110	+ 105,5 %
	190-5	186	200	630	1250	+ 98,5 %
	191-5	184	190	535	1020	+ 92,5 %
	192-5	183	204	720	1520	+ 111 %
		178	185	585	1090	+ 86,5 % ± 9
eures	15-3	154	162	545	1110	+ 103,5 %
eures	23-1	167	192	580	1420	+ 145 %
	27-2	171	178	500	1380	+ 176 %
		164	178	540	1309	+ 141 %

TABLEAU VI (Suite)

s après ectomie	N° des Rats	Conc. en µg de P par g foie frais		Quantité d'ADN en µg de P		
		Avant	Après	Laissée in situ	Retrouvée	Différence p. 100
	16-1	185	184	685	1550	+ 126,5 %
	28-2	184	196	545	1490	+ 173,5 %
eures	2-3	163	215	550	1670	+ 204 %
	59-4	218	195	690	1535	+ 124 %
	60-4	-	218	545	1680	+ 210 %
		187	201	605	1585	+ 168 % ± 19
	55-4	202	196	705	1765	+ 150 %
	56-4	180	170	610	1530	+ 151 %
eures	57-4	183	210	540	1600	+ 197 %
	58-4	200	183	585	1400	+ 140 %
		191	190	610	1575	+ 160 % ± 13

EVOLUTION DES SYNTHESES NETTES DE L'ADN DU FOIE
EN FONCTION DU TEMPS, APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE



CHAPITRE IV

EVOLUTION DE L'ACIDE RIBONUCLEIQUE TOTAL

1°) Importance et rôle

Bien que nous sachions le rôle fondamental de l'ARN nucléaire et l'importance de sa participation à l'activité spécifique de l'ARN total après marquage par un précurseur radioactif, nous admettons que les variations quantitatives de l'ARN total sont représentatives exclusivement des variations de l'ARN cytoplasmique.

Comme nous l'avons exposé au chapitre "Techniques" nous dosons l'ARN d'une part sur l'homogénat total, et d'autre part sur le culot de noyaux obtenus après centrifugation. Nous pourrions donc faire la correction qui nous permettrait de connaître la valeur réelle de l'ARN cytoplasmique.

La teneur en ARN des noyaux, du fait du rendement incomplet et variable des opérations de centrifugation ne peut être obtenue directement, mais doit être calculée par l'intermédiaire du rapport $\frac{\text{P.ARN nucléaire}}{\text{P.ADN}}$, qui est une donnée expérimentale directe.

Dans nos expériences, ce rapport est égal en moyenne à 0,185, la concentration en P.ADN étant par ailleurs de 180µg par g de foie frais, il s'en suit que celle du P.ARN nucléaire est de l'ordre de 0,185 x180 =30µg par gramme. Comme la concentration en P.ARN par g de foie frais est de 675µg, l'ARN nucléaire n'en représente que 5 à 6 p. 100 et peut être négligé.

Une variation du simple au double de sa teneur, ce qui est considérable, reste nettement inférieure aux variations individuelles normales

de l'ARN cytoplasmique, auxquelles les différences d'état métabolique des animaux impriment une bien plus grande ampleur.

L'ARN cytoplasmique joue un rôle important dans l'organisation cellulaire : il entre avec les phospholipides dans la constitution des membranes intracytoplasmiques qui contribuent à donner une structure morphologique au contenu cellulaire : membranes "rough" et membranes "smooth" des microsomes, et en plus petite quantité dans les membranes des mitochondries et du noyau ; et cela le rend indispensable à toute multiplication, donc à toute hyperplasie.

Mais il est surtout le constituant essentiel des grains de Palade ou ribosomes, structures synthétisantes de la cellule dans lesquelles, il constitue les macromolécules dépositaires des modèles en regard desquels les acides aminés activés viennent se placer pour être polymérisés en protéines définies. C'est au niveau des ribosomes qu'il faut localiser les systèmes formateurs d'enzymes, et on est en droit de considérer toute augmentation de teneur de la cellule en ARN comme traduisant l'élévation de niveau des synthèses protéiques globales, et plus particulièrement celle des protéines enzymes.

Ce qui revient à dire que l'ARN reflète et contrôle l'ensemble de l'activité métabolique de la cellule, tout hyperfonctionnement d'un système enzymatique entraînant finalement une augmentation des systèmes formateurs d'enzymes, donc de la teneur en ARN.

2°) Modification après hépatectomie

Les résultats sont détaillés dans le tableau VII et schématisés sur la courbe (4).

Nous envisageons successivement les concentrations et la synthèse nette.

a) les variations de concentration

Comme nous l'avons signalé, nos animaux ne sont pas à jeun,

ce qui entraîne des écarts assez importants dans les résultats.

Les concentrations exprimées en µg de phosphore par g de poids frais sont augmentées à tous les stades après hépatectomie ; cette augmentation est maximum à la 36ème et la 48ème heure quand l'hypertrophie et hyperplasie sont des phénomènes très actifs.

Si l'on exprime la concentration par rapport à l'ADN, on constate que le rapport ARN/ADN reste normal à la 6ème heure, il est égal à 3,3, ce qui signifie que l'augmentation de concentration exprimée par rapport au poids ne correspond pas à une synthèse nette importante et est provoquée par la diminution de concentration des autres constituants, du glycogène en particulier.

A partir de la 12ème heure, le rapport ARN/ADN est augmenté = 3,95 à 12 h. ; cette augmentation se maintient à un niveau élevé jusqu'à la 48ème heure où il est supérieur à 4,5 puis baisse légèrement : 3,9 - 3,7 et 3,9 pour les temps suivants. Au 16ème jour, il n'est donc pas revenu à une valeur normale.

Ceci doit être interprété à la lumière de ce qui a été dit plus haut comme le témoin d'une grande activité métabolique, traduisant vraisemblablement une hypertrophie de la cellule qui persiste longtemps. Ce fait est à rapprocher de la constatation précédente : le nombre de cellules résultant des phénomènes de réparation reste inférieur à celui de l'organe primitif.

b/ la synthèse nette de l'ARN est représentée, comme la synthèse de l'ADN par une courbe en S, mais elle s'en distingue par :

-Son temps de latence plus court : le démarrage a lieu dès la 6ème heure et à partir de ce temps, la courbe d'ARN devance toujours celle de l'ADN.

-La pente de la partie moyenne de la courbe est analogue à celle de l'ADN, c'est-à-dire que les vitesses de synthèses sont les mêmes

le fléchissement d'intensité se faisant plus tard , au 8ème jour au lieu du 4ème.

-Dans leurs parties droites, les 2 courbes ont un parallélisme remarquable, l'une précédant toujours l'autre, et il est vraisemblable que c'est sous la pression de la synthèse d'acide ribonucléique que celle des acides désoxyribo se produit ; ceci sera discuté ultérieurement .

TABLEAU VII

EVOLUTION DE L'ARN HEPATIQUE EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

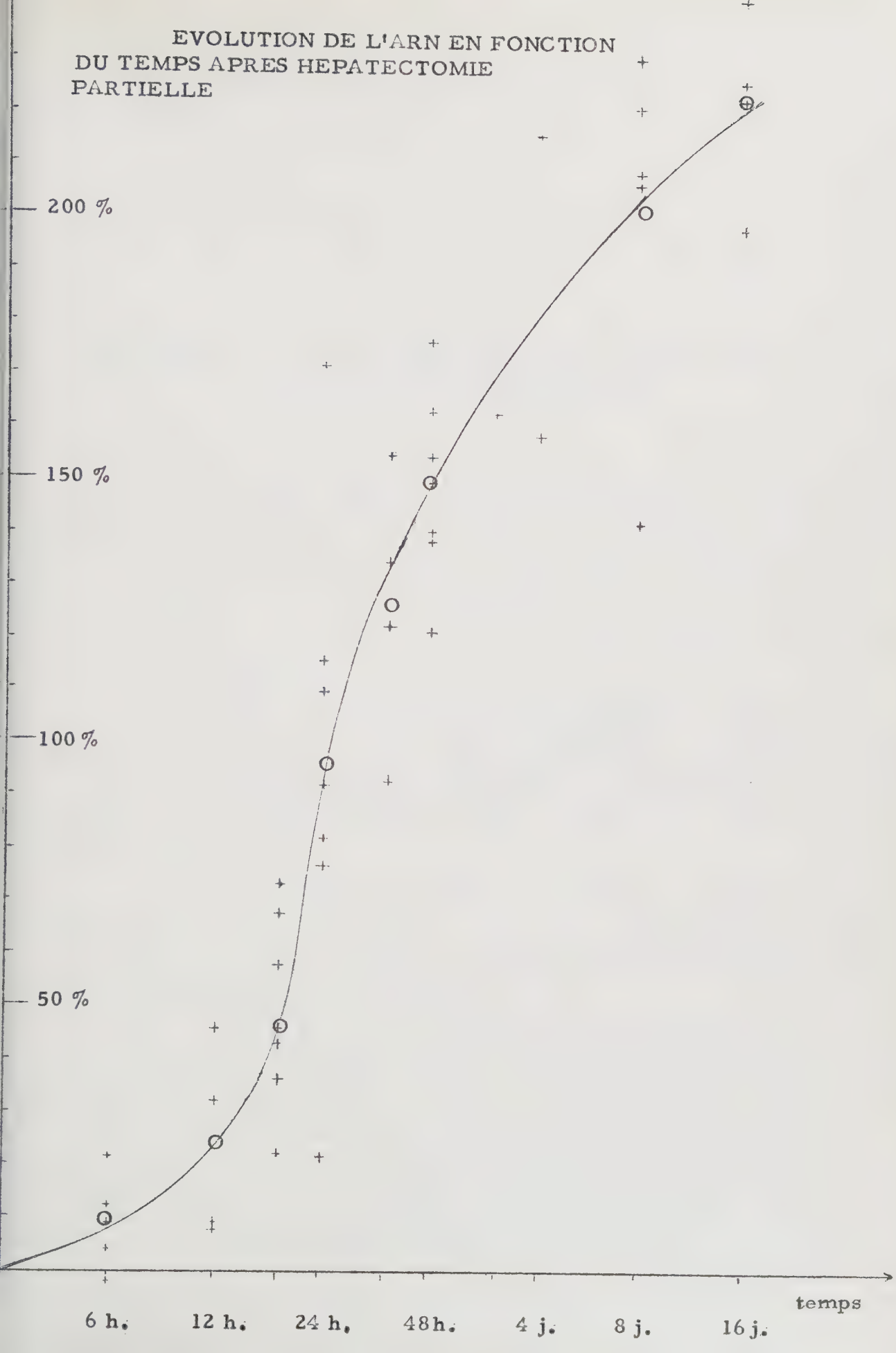
s après ctomie	N° des Rats	Conc. en µg de P par g foie frais		Rapport $\frac{P.ARN}{P.ADN}$		Quantité d'ARN en µg de P		
		Avant	Après	Avant	Après	Laissée in situ	Retrouvée	Différence p. 100
	18-1	660	725	3,65	3,6	2180	2140	- 2 %
	26-1	660	750	3,9	4,1	2290	2500	+ 9 %
ures	38-2	510	685	3,0	3,0	1400	1570	+ 12 %
	33-2	535	730	2,85	3,3	1480	1800	+ 21,5%
	3-3	-	625	-	3,2	-	1560	-
	11-3	520	650	3,0	3,3	1695	1760	+ 4 %
nne		575	695	3,3	3,4	1810	1880	+ 9 % ± 6
	24-1	690	725	3,6	4,15	2290	2500	+ 9 %
	20-1	685	740	3,8	4,25	1850	2440	+ 32 %
ures	31-2	710	630	3,9	3,7	2320	2500	+ 8 %
	6-3	470	570	2,7	3,9	1525	2220	+ 46 %
	44-3	-	810	-	4,1	-	2350	-
	53-3	-	650	-	3,6	-	2200	-
nne		630	690	3,5	3,95	1995	2370	+ 24% ± 11
	25-1	640	785	3,4	5,2	1790	3000	+ 67,5 %
	22-1	660	715	3,6	4,65	1800	2650	+ 47 %
	30-2	550	720	2,7	4,9	1500	2600	+ 73 %
ures	37-2	665	715	3,5	4,9	1960	2640	+ 36,5 %
	10-3	550	710	2,9	4,55	1670	2280	+ 22,5 %
	7-3	510	660	3,2	3,6	1555	1905	+ 58 %
	61-4	640	670	3,2	4,9	1770	2700	+ 43 %
	63-4	560	750	2,6	3,9	1560	2230	-
nne		600	715	3,35	4,6	1700	2500	+ 47,5% ± 6,5

TABLEAU VII (Suite)

après ctomie	N° des Rats	Conc. en µgde P par g foie frais		Rapport P.ARN / P.ADN		Quantité d'ARN en µg de		
		Avant	Après	Avant	Après	Laissée in situ	Retrouvée	Différence p. 100
	17-1	695	805	4,1	5,1	2200	2660	+ 21 %
	29-2	520	670	3,1	4,8	1635	3150	+ 92,5 %
ures	35-2	465	760	2,75	4,2	1420	2980	+ 110 %
	8-3	490	650	3,1	4,45	1610	3470	+ 115,5%
	14-3	560	660	3,1	4,2	1580	2800	+ 77 %
	5-3	470	650	2,75	4,1	1440	3820	+ 172,5%
	52-3	630	720	3,1	4,4	1550	2830	+ 82,5%
nne		545	700	3,15	4,45	1635	3100	96% ± 19
	21-1	685	820	4,05	4,8	2020	4500	+ 122,5%
	34-2	625	800	3,9	4,35	1700	3280	+ 93 %
ures	13-3	540	-	3,15	-	1645	-	-
	50-3	-	800	-	4,55	-	4570	-
	62-4	370	800	2,35	5,1	1830	4680	+ 155 %
	64-4	440	770	2,75	4,6	1830	4290	+ 134,5%
nne		530	800	3,18	4,7	1805	4265	+ 126% ± 15
	19-1	660	910	3,5	4,75	1940	5100	+ 163 %
	32-2	530	800	2,8	4,6	2030	4860	+ 140 %
	36-2	570	900	3,4	4,95	1800	4500	+ 150 %
ures	4-3	495	720	3,3	4,0	1620	4120	+ 154 %
	9-3	500	790	3,0	5,4	1650	4580	+ 177,5%
	189-5	690	885	3,8	4,45	2060	4920	+ 139 %
	190-5	710	855	3,8	4,3	2420	5350	+ 121 %
	192-5	640	840	3,5	4,1	2520	6300	+ 150 %
enne		600	835	3,4	4,57	2010	4965	+ 149,5% ± 6,5
	15-3	470	650	3,05	4,0	1640	4320	+ 163,5 %
ures	23-1	630	770	3,8	4,0	2200	5700	+ 159 %
ures	27-2	525	660	3,1	3,7	1550	5100	+ 216 %
nne		540	695	3,3	3,9	1795	5040	+ 179,5%

TABLEAU VII (Suite)

après ctomie	N° des Rats	Conc. en µg de P par g foie frais		Rapport $\frac{P.ARN}{P.ADN}$		Quantité d'ARN en µg de P		
		Avant	Après	Avant	Après	Laissée in situ	Retrouvée	Différenc p. 100
eures	16-1	630	920	3,4	5,0	2330	7700	+ 230 %
	28-2	610	730	3,3	3,7	1800	5550	+ 208 %
	2-3	530	750	3,3	3,5	1800	5780	+ 221 %
	59-4	590	580	2,7	3,0	1890	4570	+ 142 %
	60-4	620	845	-	3,5	2060	6520	+ 207 %
nne		595	765	3,2	3,7	1965	6025	+ 202 ± 17
eures	55-4	600	750	3,0	3,85	2080	6790	+ 226 %
	56-4	580	650	3,2	3,8	1965	5860	+ 198 %
	57-4	620	770	3,4	3,7	1840	5850	+ 223 %
	58-4	590	765	2,9	4,2	1720	5880	+ 242 %
nne		595	735	3,1	3,9	1900	6095	+ 222 ± 10,5


EVOLUTION DE L'ARN EN FONCTION
DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE
PARTIELLE
200 %
150 %
100 %
50 %
temps
6 h.
12 h.
24 h.
48h.
4 j.
8 j.
16 j.

CHAPITRE V

ETUDE DE L'EVOLUTION DES PROTEINES AU COURS DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

Rappelons que les cellules parenchymateuses font 95 p; 100 de la masse du foie et que cette proportion ne diminue à aucun stade du processus de croissance des lobes en hypertrophie. Il s'en suit que l'évolution des protéines totales du tissu représente, avec une bonne approximation celle des protéines du parenchyme.

D'autre part la proportion des constituants azotés non protéiques est suffisamment faible et le rapport $\frac{\text{N protéique}}{\text{N total}}$ suffisamment constant pour que nous soyons autorisé, étant donné les buts que nous nous sommes proposés dans cette étape de nos recherches, à évaluer les protéines par dosage de l'azote total.

L'évolution de la synthèse des protéines n'est pas d'interprétation simple, malgré l'allure de la courbe qui la représente et qui traduit au début la disparition des protéines " de réserve" avant que se déclanche la synthèse, puis l'allure globale de celle-ci.

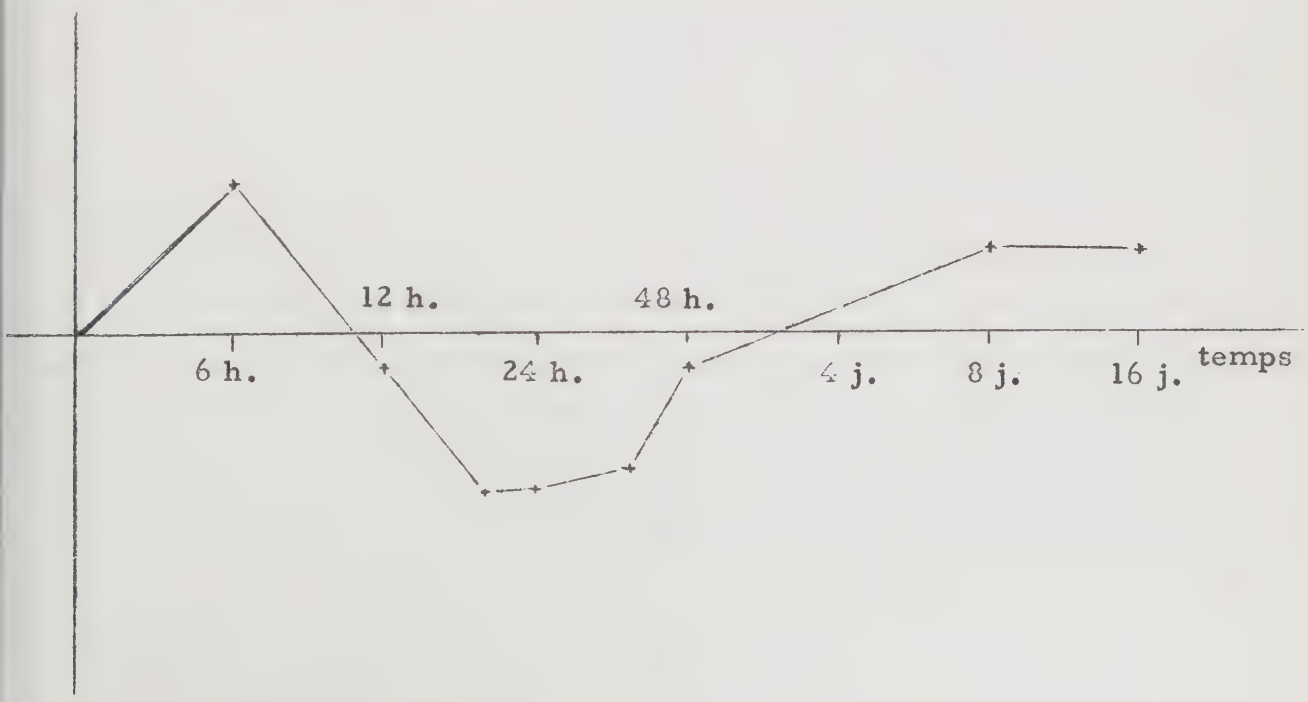
La multiplicité de nature des protéines hépatiques et l'extraordinaire diversité des rôles qui leur incombent doivent être présentes à l'esprit lors de l'interprétation des phénomènes : très nombreuses protéines enzymes, fraction protéique des systèmes formateurs de celles-ci, protéines d'exportation vers le plasma, protéines de réserve, de structure. Elles constituent, l'eau exceptée, le constituant pondéralement le plus important de la

cellule, et selon la structure, l'organite intracellulaire considéré, les protéines sont présentes en proportions variées liées ou pas à d'autres molécules, lipoprotéines et liporibonucléoprotéines dont constitution et rôle commencent à être élucidés. Au niveau de la même structure, mitochondries par exemple, on trouve les 3 types de macromolécules qui, à leur rôle dynamique de catalyseurs dans le chimisme cellulaire, ajoutent celui important de contribuer au maintien des caractères morphologiques de cette structure : membranes bien différenciées dont la "rupture" s'avère difficile.

Les variations enregistrées pour l'azote total vont donc représenter à chaque instant la somme algébrique des variations individuelles de tel système enzymatique, de telle protéine d'exportation vers le plasma, de telle liporibonucléoprotéine, selon le stade de l'hypertrophie ou hyperplasie cellulaire, les unes augmenteront en concentration alors que d'autres verront leur teneur diminuer.

Néanmoins, on peut tirer de l'observation des variations de l'ensemble de ces constituants, des conclusions générales qui viendront s'inscrire dans la discussion qui termine cette partie de notre mémoire.

a/ Evolution de la concentration par gramme de tissu. Les résultats figurent dans le tableau n° 8, les moyennes ont permis d'établir le schéma ci-dessous.



La similitude d'allure de ce schéma et de celui représentant évolution de la concentration par gramme de tissu frais de l'ADN est vidente : augmentation durant les 6 premières heures qui suivent l'ablation, uis de la 6ème à la 24ème heure, chute de concentration des protéines, ce ui traduit une baisse de teneur en d'autres constituants suivie de leur synthèse lus rapide que celle des protéines. Entre la 24ème et 48ème heure, la con- entration augmente régulièrement, puis à partir du 4ème jour, reste sensi- lement constante, les variations ne présentent plus qu'une faible amplitude.

b/ Evolution de la teneur en protéines par ellule ; elle est assez différente de celle par gramme de tissu.

Si pour chacun des stades étudiés, on fait le rapport $\frac{\text{N. total}}{\text{P. ADN}}$, n voit que 6 heures après l'intervention, malgré l'augmentation de concen- ration par gramme des protéines, la quantité exprimée par cellule est dimi- uée traduisant selon nous, une utilisation des réserves protéiques de l'organe, t un retard de la synthèse des protéines plasmatiques par rapport à leur pas- age dans le sang. Le rapport remonte ensuite jusqu'à la 18ème heure. A par- ir de ce stade, on peut le considérer comme constant car les légères diminu- ions constatées, ne dépassent ni les erreurs expérimentales, ni les variations hysiologiques.

c/ Evolution de la synthèse nette.

Les quantités de protéines des lobes en hypertrophie compen- atrice présentent une augmentation régulière en fonction du temps. La ourbe figurant cette synthèse nette, est comme il fallait s'y attendre, étant onné l'évolution des concentrations par gramme de tissu, très semblable à elle exprimant la synthèse de l'acide désoxyribonucléique, bien que dans la remière phase, le plateau soit moins accusé. Redisons-le, ces faibles varia- ions de la synthèse des protéines globales durant cette première phase, n'ex- luent pas un remaniement des proportions de quelques-unes d'entre elles, n particulier on sait que certaines activités enzymatiques diminuent durant que

l'autres augmentent.

Comme celle de l'ADN, la synthèse des protéines globales ne devient notable qu'à partir de la 24ème heure, alors que celle de l'ARN s'est déclanchée dès la 12ème heure qui suit l'intervention. Tout se passe comme si la synthèse d'ARN commandait celle des 2 autres constituants. On sait que l'ARN est directement responsable de la synthèse protéique, mais il est intéressant de voir qu'un certain niveau, une certaine ampleur dans la synthèse de l'acide ribonucléique doit être atteinte avant que l'on constate sa répercussion sur la synthèse des protéines totales. Au contraire, protéines et ADN présentent une évolution analogue dont la signification sera discutée plus loin.

Ajoutons ici pour terminer que même dans sa phase active, la synthèse protéique est relativement lente par rapport à celle de l'ARN ce que traduit la pente des courbes. La reconstruction de la masse protéique totale n'est accomplie que de nombreux jours après l'ablation ce que traduisait également la courbe d'évolution du poids de l'organe.

TABLEAU VIII

EVOLUTION DES PROTEINES HEPATIQUES EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

après omie	N° des Rats	Conc. en mg N par g foie frais		Rapport $\frac{\text{N total}}{\text{P. ADN}}$		Quantité de N Total		
		Avant	Après	Avant	Après	Laissée "in situ"	Retrouvée	Différence p. 100
	18-1	-	31	-	155	-	91,1	-
	26-1	29,5	-	176	-	103	-	-
	38-2	30,3	34,5	179	150	82,5	79	- 4 %
	33-2	29,9	34	159	154	83	85	+ 2,5 %
	.3-3	30,9	32,7	209	162	84,5	81,7	+ 3 %
	11-3	32	34,5	186	179,5	104,5	93,2	- 11 %
e		30,5	33,3	182	160	91,5	86,0	- 2,5 % ± 4
	24-1	29,2	28,6	151	164	95,5	101	+ 5,5
	20-1	31,5	-	175	-	86	-	-
	31-2	31,5	25,6	173	151	101	100	- 1 %
:	6-3	30,4	27,2	176	187	99,5	106	+ 6,5 %
	44-3	34,2	39,9	-	-	99	116	+ 17 %
	53-3	35,7	34,4	-	186	101	117	+ 16 %
e		32,0	31,1	169	172	97	108	+ 9 % ± 4
	25-1	31	28,6	163	189	86	109	+ 27 %
	22-1	31	28	170	183	84,5	104	+ 23 %
	30-2	32,6	26,6	158	180	89	96	+ 8 %
	37-2	30,8	26,9	162	184	90,5	100	+ 10,5 %
.	10-3	31,5	30	163	193	96	93	- 3 %
	7-3	32,1	28	201	152	98	81,2	- 20 %
	39-3	33	29	-	-	93,5	104,5	+ 12 %
	61-4	34,6	27,1	175	196	96	108	+ 12,5 %
	63-4	34,2	34,4	160	179	95	103	+ 8,5 %
ne		32,3	28,7	169	182	92	100	+ 9 % ± 5

TABLEAU VIII (Suite)

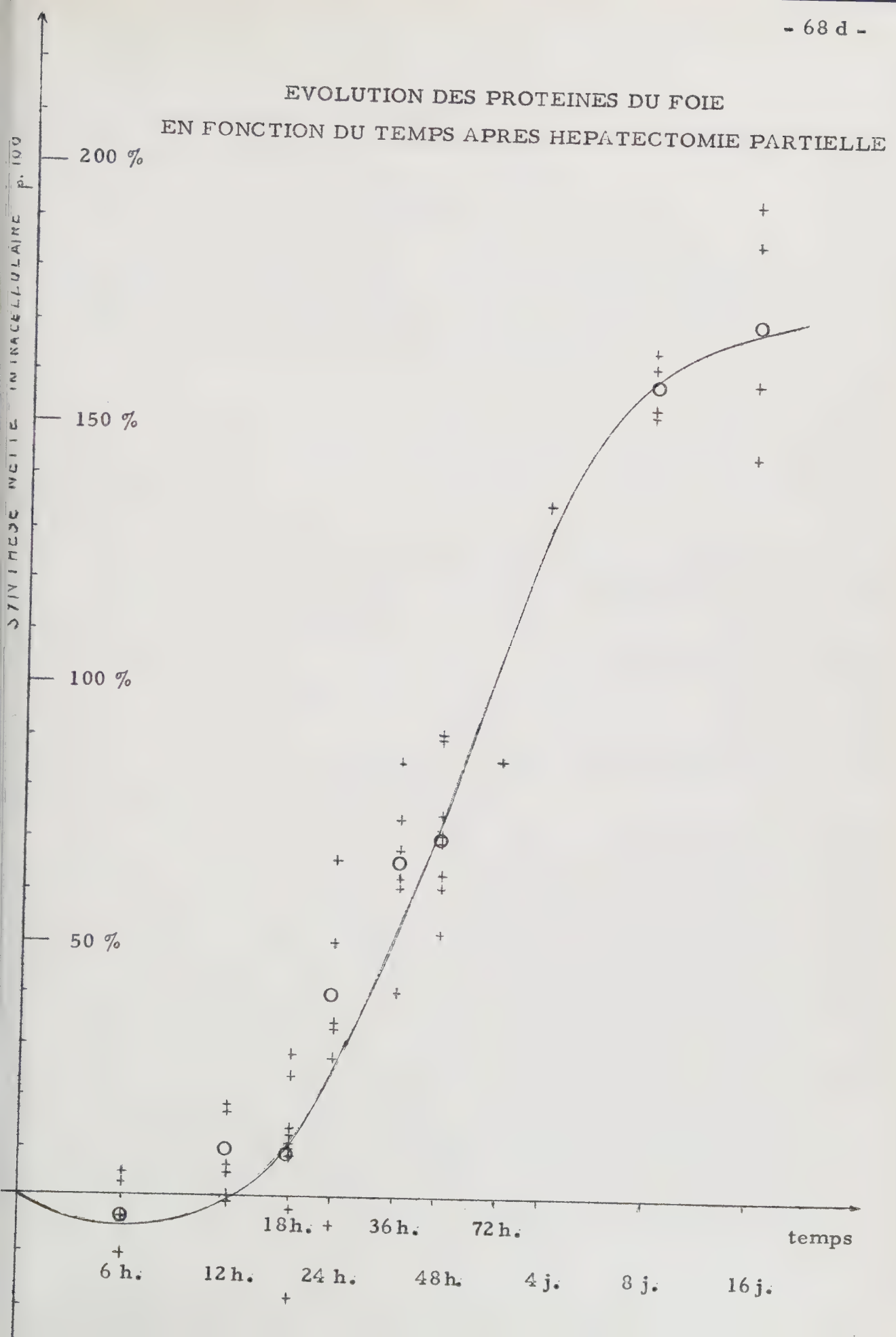
mps rès hé- ctectomie	N° des Rats	Conc. en mg N par g foie frais		Rapport N total / P.ADN		Quantité de N total		
		Avant	Après	Avant	Après	Laissée "in situ"	Retrouvée	Différence p. 100
	17-1	29,4	26,7	174	170	93	88,1	- 5 %
	29-2	28,4	26,7	172	192	89,5	120	+ 34 %
	35-2	-	28,6	-	157	-	114	-
4 heures	8-3	30,3	27,9	188	190	99	148	+ 49,5 %
	14-3	29,3	25,8	164	164	83	110	+ 32,5 %
	5-3	30,4	26,9	177	170	96	159	+ 65,5 %
	52-3	33,6	27	163	166	82,5	105	+ 27 %
Moyenne		30,2	27,0	173	173	83,0	121	+ 40,5 ± 11
	21-1	29,5	29	176	171	87	160	+ 84 %
	34-2	31,2	28,9	196	157	85	119	+ 40 %
	13-3	29,9	28,3	175	-	91	158	+ 73,5%
6 heures	50-3	33,5	29,9	-	170	102	170,5	+ 67 %
	62-4	31	26,7	189	170	98	157	+ 60 %
	64-4	35,1	29,6	194	178	102	165,5	+ 62 %
Moyenne		31,7	28,7	186	169	94	155	+ 64,5 % ± 6,5
	19-1	28,7	29,4	152	153	87,5	165	+ 89,5 %
	32-2	29,5	29,4	156	169	112	179	+ 60 %
	36-2	28,3	27	167	149	89,5	135	+ 51 %
	4-3	28,1	30,7	186	171	92	175	+ 90 %
	9-3	28,7	28,3	171	192	94	164	+ 74,5 %
8 heures	189-5	31	28	170	141	92	156	+ 69,5 %
	190-5	31,7	29,7	170	149	108,5	185	+ 70,5 %
	191-5	32	28,7	174	149	93,5	152	+ 62,5 %
	192-5	29,3	-	160	-	115,5	-	-
Moyenne		29,7	28,9	167	159	98,5	164	+ 71 % ± 4,5
	15-3	29,7	29,7	193	180	104	193	+ 85,5 %
heures	23-1	-	27,4	-	143	-	203	-
heures	27-2	29,2	26,2	171	147	86	202	+135 %
Moyenne		29,45	27,6			95	199	

TABLEAU VIII (Suite)

Temps rès hépa- ectomie	N° des Rats	Conc. en mg N par g foie frais		Rapport N total / P.ADN		Quantité de N total		
		Avant	Après	Avant	Après	Laissée "in situ"	Retrouvée	Différence p. 100
92 heures	16-1	-	28,7	-	156	-	241	-
	28-2	30,2	29,6	164	151	88,5	225	+ 154 %
	2-3	27,7	32,2	170	150	93,5	248	+ 165 %
	59-4	30,7	32,6	141	167	98	257	+ 162 %
	60-4	30,5	33,4	-	153	101,5	258	+ 154 %
oyenne		29,8	31,3	156	155	95,4	246	+ 159 % ± 3,5
4 heures	55-4	29,9	29,9	148	152,5	104	269	+ 159 %
	56-4	29,6	33,1	164	195	101	297	+ 194 %
	57-4	30,1	30	164	143	93	228	+ 145 %
	58-4	30	32,5	150	177	87,5	250	+ 186 %
yenne		29,9	31,4	156	167	96,4	261	+ 171 % ± 13

EVOLUTION DES PROTEINES DU FOIE

EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE



CHAPITRE VI

EVOLUTION EN FONCTION DU TEMPS DES PHOSPHOLIPIDES EXPRIMES PAR LE PHOSPHORE LIPIDIQUE TOTAL DANS LE FOIE EN HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

Nous avons exposé dans le chapitre des techniques que nous dosions les phospholipides par estimation du phosphore lipidique extrait dans des conditions déterminées.

Leur répartition à l'intérieur de la cellule permet de les considérer comme un constituant presque exclusivement cytoplasmique : leur concentration exprimée en P lipidosoluble est de 1200µg par gramme de foie de Rat normal, dont moins de 2 p. 100 (15 à 20 µg de P) sont présents dans les noyaux.

L'évolution subie par les phospholipides au cours de la croissance des lobes est intéressante en raison de l'intérêt propre de ce groupe de constituants et aussi parce qu'elle se différencie nettement de l'évolution des autres constituants fondamentaux examinés ci-dessus.

Depuis environ 50 ans, on sait que les P.L. sont des composés importants dont la teneur est caractéristique des divers tissus et diverses espèces, ils sont donc en équilibre stationnaire dans les cellules de l'animal normal, adulte (A. MEYER et G.SCHAEFFER). Sous forme de lipoprotéines et de lipori-nucléoprotéines (membranes mitochondriales et microsomiales) ils jouent un rôle considérable dans la structure et le maintien de l'architecture interne de la cellule. Associés à des faibles quantités de cholestérol libre ou estérifié, ils règlent l'imbibition des diverses formations cellulaires, la perméabilité des membranes à tous niveaux. Les microsomes, membranes "rough" et "smooth" contiennent jusqu'à 50 p. 100 de PL.

Beaucoup d'enzymes sont des lipoprotéines riches aussi en PL, l en va de même des lipoprotéines exportées vers le plasma.

Nous ne saurions nous étendre ici sur leurs rôles physico-chimi- ues multiples reposant en partie sur les associations qu'ils permettent entre es molécules hydrophiles et hydrophobes.

Ils sont, dans les conditions normales, peu abondants dans les mulsions plus ou moins fines de graisses présentes au sein du cytoplasme et ue la centrifugation d'un homogénat hépatique permet d'obtenir sous forme de graisses libres". On tend à assimiler ces graisses libres en raison de leurs ropriétés et constitution à des microchylomicrons. Lorsque par suite de troubles u métabolisme des lipides, sous l'influence de facteurs nutritionnels ou hormo- aux, des liaisons entre lipides et protéines sont rompues, on voit augmenter les L de cette phase "graisses libres".

L'évolution des PL au cours de l'hypertrophie compensatrice est aractérisée par le fait que c'est le constituant qui manifeste la synthèse la plus récoce.

a/ Concentration par gramme de tissu frais

Dès la 6ème heure après l'ablation, on constate dans les lobes hypertrophie une importante augmentation de la concentration des PL : elle sse de 1150 µg à 1540µg (soit + 34 p. 100); puis cette concentration diminue r paliers entre la 6ème et 18ème heure (1465µg) de la 18ème à la 36ème heure 300µg) ; à la 48ème heure, le g de foie frais contient 1250µg de PL ; cette neur se maintient sensiblement à ce niveau jusqu'au 16ème jour. A ce moment, r rapport aux foies des témoins, les lobes ayant subi l'hypertrophie compensa- ce présentent encore une concentration légèrement supérieure à celle du foie s de l'intervention. Cette augmentation est significative car elle se retrouve ur les divers rats pris individuellement au 8ème et au 16ème jour.

b/ Si nous considérons maintenant l'évolution du rapport PL/P.ADN exprime la teneur en PL par cellule, on observe dès la 6ème heure, qu'en

épit de l'augmentation de concentration en ADN à ce moment, le rapport est assé de 6,5 à 7,5, il s'agit donc bien d'une synthèse et non d'une augmentation pparente ; c'est le seul groupe de composés présentant une synthèse à la 6ème eure.

La teneur des cellules en PL continue à augmenter jusqu'à la 8ème heure, puis décline et à la 48ème heure, le rapport a repris sa valeur ormale.

c/ La courbe qui traduit les "synthèses nettes intracellulaires" e l'ensemble des PL met bien en évidence la précocité du déclanchement des hénomènes. Après cette montée immédiate, elle présente une phase régulièrement scendante, mais de pente plus faible que celle de tous les autres constituants xaminés jusqu'ici, de sorte qu'à la 48ème heure après hépatectomie, la synthèse ette est du même ordre que celle de l'ADN ou des protéines.

Cette synthèse précoce a déjà été signalée à plusieurs reprises, OHNSON et ALBERT (1952) utilisant le ^{32}P ont montré que les phospholipides ont le constituant cellulaire phosphoré le plus intensément marqué dans les prefières heures après l'hépatectomie partielle.

Quelle signification pouvons-nous accorder à cette évolution ? a précocité de l'augmentation est-elle le témoin d'une activité fondamentale, écessaire à la suite du processus de réparation, ou bien constitue-telle simplement un épiphénomène?

Nous avons vérifié la pauvreté en phospholipides de la couche de graisses libres" obtenue par centrifugation des homogénats de foie en cours hypertrophie. Ce n'est donc pas par un phénomène de "stéatose" que les phospholipides augmentent, mais par synthèse d'un constituant particulier dont nous ons l'intention de préciser ultérieurement la localisation intracellulaire.

Les expériences que nous rapportons dans la quatrième partie de mémoire nous permettent de préciser l'importance à accorder au phénomène.

Nous verrons que la surrénalectomie associée à l'hépatectomie

ie diminue en rien l'intensité de l'hypertrophie compensatrice lorsque la survie les animaux est assurée par de faibles doses de cortisone, mais supprime l'augnentation précoce des phospholipides.

Inversement, si au lieu d'enlever les surrénales, on donne au at un excès de cortisone, on peut bloquer totalement la synthèse d'ADN et la nultiplication cellulaire sans diminuer la synthèse de phospholipides.

Ces faits montrent que l'augmentation précoce des Phospholipides e constitue pas une étape fondamentale de la multiplication des cellules hépatiues.

Il nous semble au contraire justifié de penser que les 2 parties e la courbe correspondent à 2 processus totalement différents, que la surrénactomie permet de distinguer, aboutissant tous deux à une augmentation des L des lobes en régénération : apport immédiat de PL comme réponse de l'organisme à l'agression qu'il a subie, suivie d'une synthèse nette des phospholipides ontemporaine de celle des autres constituants.

TABLEAU IX

EVOLUTION DES PHOSPHOLIPIDES HEPATIQUES EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

emps ès Hépa- tomie	N° des Rats	Conc. en P (µg) par g. foie frais		Rapport $\frac{P.PL}{P.ADN}$		Quantité de PL en µg de P		
		Avant	Après	Avant	Après	Laissée "in situ"	Retrouvée	Différence p. 100
heures	18-1	1230	1690	6,8	8,4	4050	5000	+ 23,5 %
	26-1	1195	1530	7,1	8,4	4150	5350	+ 29 %
	38-2	1170	1540	6,9	6,7	3160	3500	+ 11 %
	33-2	-	1540	-	6,9	3320	3850	+ 16 %
	3-3	850	1410	5,75	7,0	2320	3525	+ 51 %
	11-3	1080	1510	6,3	7,7	3530	4075	+ 15,5 %
	Moy.	1155	1540	6,57	7,5	3420	4215	+ 24 % ± 6,5
heures	24-1	1235	1495	6,35	8,5	4050	5250	+ 30 %
	20-1	1450	1545	8,0	8,9	3930	5100	+ 30 %
	31-2	1290	1410	7,2	8,3	4250	5500	+ 29,5 %
	6-3	1265	1290	7,3	8,9	4150	5030	+ 21 %
	44-3	-	1560	-	7,9	-	4520	-
	53-3	-	1520	-	8,2	-	5170	-
	Moy.	1310	1470	7,2	8,45	4095	5095	+ 27,5 ± 2,5
heures	26-1	1200	1430	6,3	9,45	3340	5400	+ 61,5 %
	22-1	1390	1680	7,65	9,65	3820	5500	+ 44 %
	30-2	1330	1430	6,4	9,6	3600	5150	+ 43 %
	37-2	1240	1380	6,5	9,4	3650	5100	+ 39 %
	10-3	1170	1685	6,0	10,7	3570	5220	+ 45 %
	7-3	1210	1360	7,6	7,4	3700	3940	+ 6,5 %
	61-4	1295	1260	6,5	9,1	3590	5050	+ 40,5 %
	63-4	1350	1500	6,3	7,8	3750	4480	+ 19,5 %
	Moy.	1280	1440	6,65	9,15	3630	4980	+ 37,5 % ± 6,5

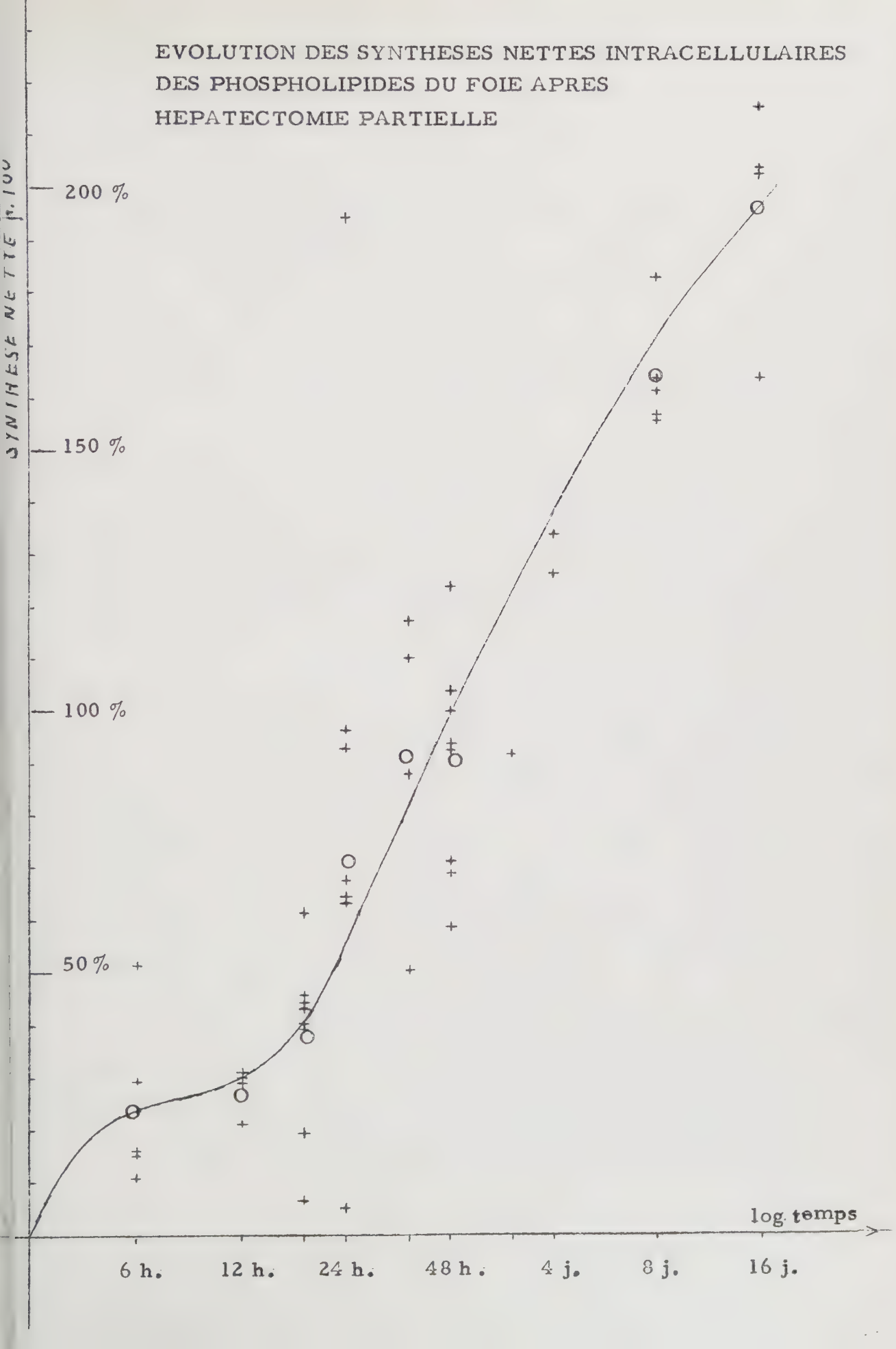
TABLEAU IX (suite)

Temps après hépatomie	N° des Rats	Conc. en P (en µg) par g foie frais		Rapport P.PL / P.ADN		Quantité de PL en µg de P		
		Avant	Après	Avant	Après	Laissée "in situ"	Retrouvée	Différence p. 100
4 heures	17-1	1250	1260	7,4	8,0	3930	4160	+ 5 %
	29-2	1080	1390	6,5	10	2950	5700	+ 93 %
	35-2	1140	1460	6,7	8,0	3490	5700	+ 63,5 %
	8-3	974	1180	6,0	8,0	3180	6250	+ 96,5 %
	14-3	1215	1325	6,8	8,8	3440	5630	+ 63,5 %
	5-3	917	1405	5,3	8,9	2800	8290	+ 195 %
	52-3	1175	1245	5,7	7,6	2895	4855	+ 67,5 %
	Moy.	1035	1323	6,3	8,5	3240	5800	+70,5% ± 25
36 heures	21-1	1190	1325	7,1	7,8	3500	6600	+ 88,5 %
	34-2	1320	1320	8,3	7,2	3600	5400	+ 50 %
	13-3	1230	-	7,2	-	3760	-	-
	50-3	-	1305	-	7,4	-	7440	-
	62-4	1130	1285	6,9	8,2	3595	7550	+ 110 %
	64-4	1130	1280	6,2	7,7	3280	7160	+ 118 %
	Moy.	1240	1300	7,1	7,6	3345	6830	+91,5% ± 17
8 heures	19-1	1210	1285	6,4	6,7	3710	7200	+ 94 %
	32-2	1170	-	6,2	-	4470	-	-
	36-2	1170	1380	6,9	7,6	3710	6250	+ 69 %
	4-3	1130	1250	7,5	7,0	3700	7120	+ 92,5 %
	9-3	1040	1005	6,2	6,8	3400	5830	+ 71,5 %
	189-5	1110	1280	6,1	6,4	3490	7120	+ 104 %
	190-5	1400	1220	7,5	6,1	4800	7610	+ 58,5 %
	191-5	1180	1300	6,4	6,7	3450	6890	+ 100 %
	192-5	1040	1230	5,7	6,0	4100	9200	+ 124 %
	Moy.	1190	1240	6,55	6,65	3870	7150	+ 89% ± 7
heures	15-3	1015	1030	6,6	6,4	3540	6800	+ 92 %
heures	23-1	1175	1300	7,0	6,8	4100	9600	+ 134 %
	27-2	1250	1090	7,3	6,1	3710	8400	+ 126 %
	Moy.	1145	1140	6,9	6,3	3780	8265	+ 117 %

TABLEAU IX (Suite)

mps ès Hépa- omie	N° des Rats	Conc. en µgP /g foie frais		Rapport $\frac{P.PL}{P.ADN}$		Quantité de PL en µg de P		
		Avant	Après	Avant	Après	Laissée "in situ"	Retrouvée	Diff. p. 100
h.	16-1	1170	1330	6,3	7,2	4360	11200	+ 157 %
	28-2	1290	1280	7,0	6,5	3820	9800	+ 157,5 %
	2-3	1115	1275	6,8	5,9	3760	9810	+ 162 %
	59-4	1120	1290	5,1	6,6	3570	10150	+ 184 %
	60-4	1150	1305		5,4	3830	10100	+ 164 %
	Moy.	1170	1290	6,3	6,3	3870	10210	+ 165 % ± 5,5
84 h.	55-4	1090	1275	5,4	6,5	3800	11500	+ 203 %
	56-4	1090	1300	6,05	7,65	3710	11700	+ 216 %
	57-4	1210	1250	6,6	5,95	3580	9500	+ 165,5 %
	58-4	1150	1345	5,75	7,35	3360	10350	+ 204 %
	Moy.	1130	1290	5,95	6,9	3610	10760	+ 197 % ± 13

EVOLUTION DES SYNTHESES NETTES INTRACELLULAIRES
DES PHOSPHOLIPIDES DU FOIE APRES
HEPATECTOMIE PARTIELLE



CHAPITRE VII

MODIFICATIONS DE COMPOSITION DES NOYAUX CELLULAIRES

Nous avons isolé les noyaux des cellules hépatiques d'un certain nombre d'animaux, la comparaison avec les phénomènes cytoplasmiques devant nous permettre de faire la part, au cours de la reconstitution de l'organe, entre les phénomènes d'hypertrophie cellulaire et ceux d'hyperplasie.

Le premier problème à résoudre est celui du calcul des résultats, en effet, nous ne pouvons utiliser les données brutes fournies par l'analyse : nous dosons le matériel sédimenté dans le culot après centrifugation, et ce culot ne contient qu'une partie des noyaux présents dans l'échantillon de tissu hépatique dont nous sommes parti ; le reste est soit détruit au cours de l'homogénéisation du tissu, soit entraîné dans une migration centripète par les cellules non broyées. Le rendement de l'opération est compris entre 30 et 50 p.100, il peut être calculé d'après la quantité d'ADN retrouvée dans le culot, puisque nous avons par ailleurs dosé la teneur en ADN du foie, et que nous savons qu'il n'est localisé que dans les noyaux.

Il s'en suit que nous ne connaissons les teneurs en constituants des noyaux que par référence à l'ADN ; et que c'est le rapport constituant /P.ADN qui constitue les valeurs expérimentales que nous utiliserons ici.

Nous n'envisagerons que le problème des phospholipides dosés

par le phosphore lipidique, et celui de l'ARN nucléaire. L'ADN a déjà été étudié sur l'homogénat total, nous ne le dosons sur les noyaux que comme élément de référence.

Il eût été certes intéressant d'avoir des informations sur les protéines nucléaires, mais une série d'événements fâcheux nous a empêché de mener à bien cette entreprise ; c'est un travail que nous reprendrons plus tard.

A) LES PHOSPHOLIPIDES NUCLEAIRES

Nous avons résumé les résultats de nos dosages dans le tableau n°X, sur lequel ne sont portés que les rapports sur le P.ADN.

TABLEAUX X

EVOLUTION DES PHOSPHOLIPIDES DES NOYAUX APRES HEPATECTOMIE

Temps	Nombre de Rats	P.L. nucl./ADN à l'hépatectomie	P.L. nucl./ADN au sacrifice
6 heures	4	0,13	0,10
12 heures	3	0,11	0,11
18 heures	7	0,09	0,11
24 heures	5	0,10	0,11
36 heures	5	0,095	0,12
48 heures	8	0,09	0,16 $\pm$ 0,018
96 heures	2	0,085	0,10
192 heures	4	0,09	0,12
384 heures	4	0,10	0,11
		moyenne 0,1 -0,005	

Nous pouvons voir dans la 3ème colonne de ce tableau que sur le prélèvement de foie normal effectué lors de l'hépatectomie, la teneur en phosphore lipidique rapportée au P.ADN est faible mais constante. Elle est égale en moyenne à $0,1 \pm 0,005$. Il faut remarquer toutefois que si le phosphore représente 10 p.100 de l'ADN , il ne représente que 3,8 p. 100 des P.L. (encore que ce rapport calculé pour les lécithines, ne soit certainement plus exact lorsqu'il s'agit des P.L. des noyaux qui sont plus complexes), de sorte qu'en poids les phospholipides nucléaires représentent 25 p.100 de l'ADN.

Après hépatectomie (4ème colonne), nous remarquons deux choses :

a) Il n'y a d'augmentation que dans un seul cas , à la 48ème heure, où nous avons une augmentation brusque et importante (plus de 60 p.100) Cette augmentation est statistiquement valable . $P < 0,01$, ce qui signifie qu'il y a plus de 99 chances sur 100 pour qu'elle ne soit pas due au hasard. Nous retrouverons d'ailleurs une augmentation des P.L. nucléaires toutes les fois que nous aurons affaire à un tissu dans lequel les processus mitotiques sont activement engagés.

b) Cette augmentation est totalement indépendante des variations cytoplasmiques, qui elles, ont lieu entre 6 et 36 heures et sont terminées à 48 heures.

c) Il est difficile de préciser ce à quoi correspond cette augmentation des P.L. nucléaires. En effet, nous verrons au chapitre suivant, que la cortisone à forte dose inhibe la synthèse de l'ADN, donc la mitose, mais respecte les phospholipides. Cette constatation nous empêche d'attribuer un rôle aux P.L. dans les mécanismes de la mitose elle-même ou de la duplication de l'ADN.

3) L'ACIDE RIBONUCLEIQUE NUCLEAIRE

a) Dans les noyaux cellulaires de foie normal, la teneur en ARN

rapportée à l'ADN varie dans des limites assez étroites : 0,15 à 0,21 et le rapport moyen $\frac{\text{P.ARN nucl. x 100}}{\text{P;ADN}}$ = 18,5. Comme on le voit sur le tableau n°XI, ce rapport s'élève dès la 12ème heure après hépatectomie pour atteindre son maximum à 18 heures = 0,28. Après ce temps, il se maintient à une valeur élevée jusqu'à la 48ème heure = 0,27 ; puis diminue ensuite progressivement jusqu'à la 384ème heure sans que cependant, à ce moment là, tous les animaux soient revenus à une valeur normale. Cette évolution est parfaitement comparable à ce qui se passe dans le cytoplasme pour ce constituant.

b) La synthèse nette d'ARN nucléaire peut être calculée par le truchement de l'ADN ; elle est portée sur la courbe n° 7. Elle commence à la 12ème heure puis elle est rapide : de tous les constituants de la cellule, c'est l'élément dont la courbe a la plus forte pente.

Vers la fin, nous avons un éclatement de la distribution ; une partie des animaux présentent une synthèse extraordinairement importante, lors que d'autres sont restés ou sont revenus à des valeurs plus basses. Ce qui surprend, c'est que pour les animaux dont la synthèse est la plus importante, l'augmentation dépasse largement la valeur de 245 p. 100 qui correspond à la reconstitution de la quantité d'ARN nucléaire calculée pour le foie entier avant opération ; il s'en suit que ces animaux posséderaient plus d'ARN nucléaire qu'un rat normal.

Ce fait est intéressant, car la teneur en ARN du noyau hépatique est suffisamment constante pour nous permettre de penser que ce taux élevé ne persistera pas lorsque la régénération sera terminée, et ceci nous mène à considérer la synthèse de l'ARN nucléaire comme l'un des systèmes réversibles de la division cellulaire.

Cette notion de réversibilité du fonctionnement de certains systèmes est importante pour bien comprendre les mécanismes d'homéostasie hépatique mis en jeu par l'organisme. En effet, lorsque nous pratiquons une hépatectomie des 2/3, tout se passe schématiquement comme si pour recons-

ituer la quantité initiale de parenchyme, le nombre de cellules restées in situ levait être multiplié par 3. Si nous admettons que toutes les cellules parenchymateuses ont même comportement et peuvent se diviser, il s'en suit qu'après ine première série de mitoses donnant une première génération de cellules, a reconstitution hépatique est suffisamment avancée pour qu'il ne soit pas ossible que toutes les cellules présentes alors dans le foie se divisent une utre fois : Le nombre initial des cellules hépatiques - ou tout au moins une nasse hépatique suffisante pour assurer les fonctions de l'organe- est atteint vant, et la stimulation de la prolifération cesse. Cependant, toutes ces cellules présentes dans le foie après la première vague de mitoses vont être oumises à des contraintes analogues, elles vont toutes être le siège de synhèses et toutes présenter un état d'hypertrophie plus ou moins accusé. Mais, eules les plus avancéees pourront continuer leur croissance jusquà la division cellulaire ; chez les autres, les synthèses amorcées ne se poursuivent as, le stade qui commande la synthèse de l'ADN, donc la mitose n'est pas tteint, l'état de répression apparaît avant. Après un temps plus ou moins ng, l'hypertrophie de ces cellules disparaît, les constituants reviennent à ur concentration initiale, caractéristique de l'état stationnaire, par une chute rogressive de l'anabolisme par rapport au catabolisme.

Il faut souligner que dans le noyau, l'ARN fait partie de ces mposés" réversibles", car cela lui assigne un rôle d'intermédiaire entre s phénomènes cytoplasmiques et la synthèse de l'ADN, qui elle, doit répone à une loi du "tout ou rien" et être très difficilement réversible.

TABLEAU XI

EVOLUTION DE L'ARN NUCLEAIRE HEPATIQUE EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

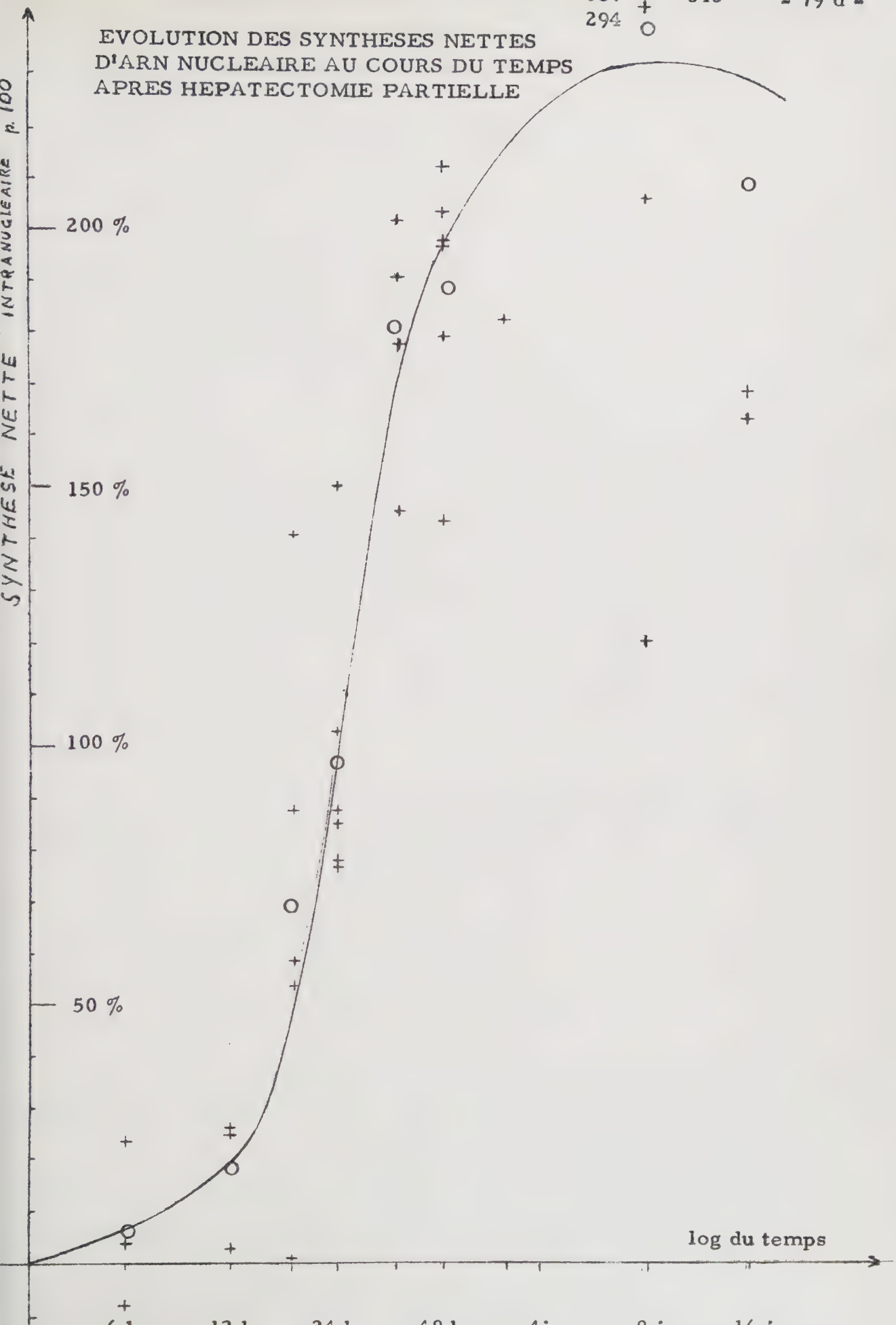
Temps après Hépatectomie	N° des Rats	Conc. en P ARNn / P DNA		Quantité d'ARN nucléaire en µ g de P		
		Avant	Après	Laissée "in situ"	Retrouvée	Différence p. 100
6 heures	38-2	0,15	-	90	-	-
	33-2	0,21	0,19	109	100	- 8
	3-3	-	0,19	74	92	+ 24
	11-3	-	0,20	103	107	+ 4
		0,18	0,19	94	100	+ 6,5
12 heures	31-2	0,21	0,19	123	126	+ 2,5
	6-3	0,20	0,25	113,5	142	+ 25
	53-3	0,20	0,22	109	137	+ 25,5
	44-3	-				
		0,20	0,22	115	135	+ 17,5
18 heures	30-2	0,19	0,32	108	170	+ 58,5
	37-2	0,16	-	90,5	-	-
	10-3	-	0,23	109	110	+ 1
	7-3	0,17	0,37	83	200	+ 141
	39-3	-	0,23	-	-	-
	61-4	0,16	0,30	88,5	166	+ 88
	63-4	0,17	0,27	101,5	155	+ 53,5
		0,17	0,29	96,7	160	+ 68,5

TABLEAU XI (Suite)

Temps après Hépatectomie	N° des Rats	Conc. en P ARNn / P DNA		Quantité d'ARN nucléaire en µ g de P		
		Avant	Après	Laissée "in situ"	Retrouvée	Différence p. 100
24 heures	29-2	0,16	0,24	84	156	+ 85,5
	35-2	-	0,24	96	170	+ 77
	8-3	0,27	0,23	96	180	+ 87,5
	14-3	-	0,35	93	232	+ 150
	5-3	-	0,21	96	195	+ 103
	52-3	-	0,26	93	165	+ 77,5
			0,255	93	183	+ 96,5
36 heures	34-2	0,17	0,26	74	182	+ 146
	13-3	-	0,23	89,5	-	-
	50-3	0,17	0,27	89,5	270	+ 202
	62-4	0,17	0,27	89,5	250	+ 179
	64-4	0,17	0,28	89,5	260	+ 191
		0,17	0,26	86,5	240	+ 180
48 heures	32-2	0,19	-	136	-	-
	36-2	0,18	0,26	96	234	+ 144
	4-3	-	0,24	90,5	254	+ 180
	9-3	0,19	-	103,5	-	-
	189	-	0,27	99	300	+ 204
	190	-	0,28	118	350	+ 197
	191	-	0,29	99	295	+ 198
	192	-	0,27	131	410	+ 213
		0,19	0,27	109	307	+ 189 ± 11
72 heures	15-3	0,18	0,25	98	277	+ 183
96 heures	27-2	0,16	-	80,5	-	-

TABLEAU XI (Suite)

Temps après Hépatectomie	N° des Rats	Conc. en P ARNn / P DNA		Quantité d'ARN nucléaire en µ g de P		
		Avant	Après	Laissée "in situ"	Retrouvée	Différence p. 100
192 heures	16-1	0,20	0,27	137	420	+ 207
	28-2	0,16	-	87	-	-
	2-3	0,18	0,26	99,5	435	+ 337
	59-4	0,19	0,19	131	290	+ 121
	60-4	0,21	0,27	114,5	450	+ 294
		0,19	0,25	114	399	+ 240
384 heures	55-4	0,19	0,20	134	355	+ 165
	56-4	0,19	0,20	115,5	306	+ 165,5
	57-4	0,18	0,27	97	430	+ 343
	58-4	0,19	0,23	110	295	+ 168
		0,19	0,225	114	346,5	+ 210


EVOLUTION DES SYNTHESES NETTES
D'ARN NUCLEAIRE AU COURS DU TEMPS
APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE
SYNTHESE NETTE INTRANUCLEAIRE p. 100
200 %
150 %
100 %
50 %
294
log du temps

CONCLUSION DE LA IIIème PARTIE

Nous pouvons maintenant dresser un tableau des différents événements qui se produisent dans le foie au cours de l'hypertrophie compensatrice.

Remarquons tout de suite qu'il s'agit là d'indications valables pour l'organe dans son ensemble, et que les constituants de chaque cellule prise individuellement peuvent présenter des variations fines qui sont ici noyées dans la masse et effacées. Il est assez vraisemblable qu'à l'échelon cellulaire, nous ayons des variations discontinues. La synthèse de l'ADN en particulier doit s'arrêter au moment de la mitose, et c'est par la superposition de centaines de milliers de discontinuités élementaires échelonnées dans le temps, que nous obtenons une variation moyenne au niveau de l'organe. La traduction des faits en termes cellulaires, en est quelque peu compliquée, mais reste possible pour les éléments fondamentaux, la bonne synchronisation des premières mitoses signalée par tous les auteurs, nous aide dans cette interprétation.

1°) Le poids, après une faible chute à la 6ème heure, croît très régulièrement en fonction du logarithme du temps ; ce qui peut s'exprimer par une relation de la forme : $\frac{P - Po}{Po} = \log \frac{t}{t'o}$

Avec nos conditions expérimentales, la courbe est une droite qui peut être exactement définie par la formule :

$$\Delta P \ p.100 = \frac{P - Po}{Po} \times 100 = 105 \log \frac{t - to}{6} - 16$$

2°) L'évolution des différents constituants a été rassemblée sur la figure 8 où sont portées les courbes schématiques des synthèses nettes.

a) De tous les composants, les phospholipides sont ceux qui manifestent la synthèse la plus précoce : dès la 6ème heure, et qui par la suite présentent l'évolution la plus régulière.

b) On peut ensuite distinguer deux groupes principaux de composés :

- d'une part l'ARN nucléaire et cytoplasmique qui ont une synthèse rapide commençant à la 12ème heure.

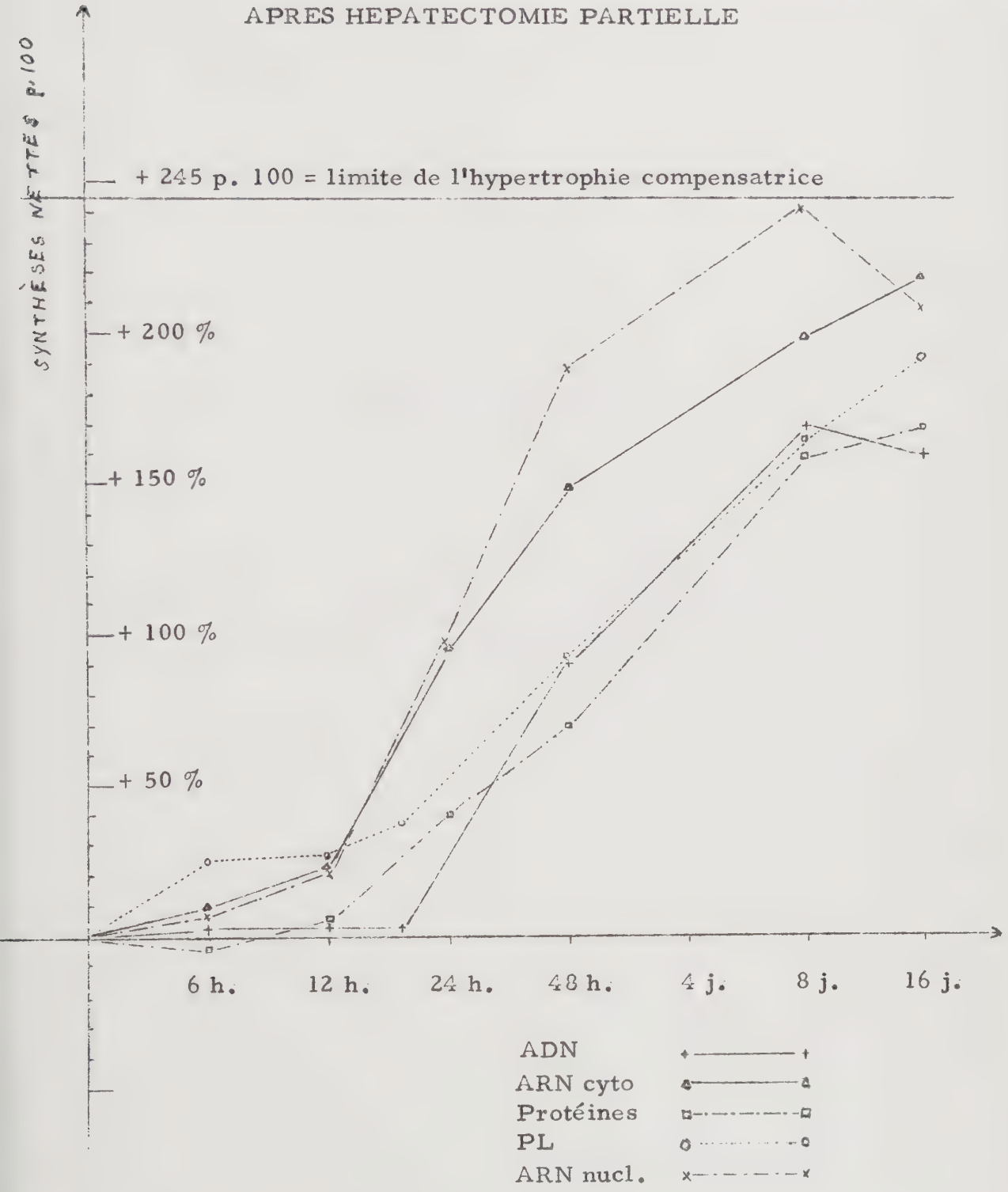
- d'autre part l'ADN et l'azote total dont la synthèse massive est plus lente à se déclancher (entre la 18ème et la 24ème heure.)

A partir du moment où leur synthèse a commencé, il s'établit rapidement un parallélisme entre les courbes représentant l'ARN et celle représentant l'ADN.

On remarque également que c'est entre la 18ème et la 24ème heure après hépatectomie que la synthèse d'ADN commence. Or, à ce moment la synthèse d'ARN nucléaire a déjà subi une augmentation importante : 70 p. 100 en moyenne à la 18ème heure. C'est-à-dire que dans bien des cellules, la teneur en ARN nucléaire a doublé. Ceci met en évidence le fait que la synthèse d'ARN nucléaire commande la synthèse de l'ADN, fait en rapport avec l'augmentation de la taille et du nombre des nucléoles qui précède toujours la division cellulaire.

Le fait que cette augmentation soit réversible, nous incite à penser que c'est l'évolution de la teneur en ARN du noyau - ou tout au moins en certains types d'ARN - qui constitue le régulateur et le facteur déclanchant la synthèse d'ADN, laquelle doit obéir à une sorte de loi du tout ou rien.

EVOLUTION DES SYNTHESES NETTES DES DIFFERENTS CONSTITUANTS HEPATIQUES EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE



QUATRIEME PARTIE

ACTION DE LA CORTISONE SUR L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE DU FOIE

CHAPITRE I

DEFINITION DU PROBLEME ETUDIE

Peu de problèmes en biologie ont provoqué des renversements d'opinion aussi complets que ceux rencontrés dans l'étude de la participation des glandes surrénales et de l'hypophyse aux phénomènes d'hypertrophie compensatrice.

Les anciens auteurs pensaient avoir montré que la surrénalectomie, comme l'hypophysectomie, inhibe les processus de multiplication cellulaire chez l'adulte et que l'injection d'hormones corticales, comme celles d'hormones hypophysaires, augmente la quantité de tissu hépatique reconstitué. Dans tous ces travaux, l'hypertrophie compensatrice était généralement estimée d'après les variations de poids de l'organe.

Or, comme nous l'avons déjà souligné, il y a après hépatectomie partielle, une stéatose très variable selon les conditions d'expérience. Le dépôt des lipides hépatiques, qui peut constituer jusqu'à 50 p.100 du poids frais, est inhibé par la surrénalectomie et favorisé par l'injection d'hormones surrénaliennes.

L'introduction dans les travaux plus récents de l'analyse biochimique des constituants ainsi que l'estimation quantitative des mitoses, a conduit à réviser une grande part des notions que l'on croyait pourtant solidement établies.

Les premiers, Th. FONTAINE et coll. (1946) ont montré,

dans le cas de l'hypertrophie compensatrice rénale, que l'hypophysectomie ne diminue en rien l'ampleur des processus, si l'on prend comme témoin, non le poids des reins d'un Rat normal mais celui des reins d'un Rat hypophysectomisé depuis quelques jours, lequel est réduit de moitié.

Les nombreux travaux effectués ultérieurement sur le foie, n'ont fait que confirmer ces faits : si la surrénalectomie ou l'hypophysectomie ralentissent nettement les processus de réparation par rapport à ce qui a lieu chez les témoins normaux, elles n'empêchent ni l'apparition des mitoses ni l'hypertrophie compensatrice si l'on tient compte de la diminution de poids des organes de l'animal ayant subi les ablations. Il y aurait même d'après REID (1955) une augmentation faible mais significative de l'ADN et de l'ARN du foie après surrénalectomie.

En ce qui concerne l'action des différentes hormones, des distinctions importantes ont dû être faites. Si l'hormone de croissance hypophysaire accélère le déroulement des phénomènes et augmente même le nombre des mitoses, elle se montre incapable de provoquer l'augmentation de la masse de foie finalement présente. Parmi les hormones corticales, il est apparu qu'il faut distinguer entre la DOCA, qui effectivement aurait une action bénéfique et la cortisone dont le rôle inhibiteur s'est finalement imposé ; les autres hormones corticales, l'aldostérone en particulier ont été peu étudiées.

x

x x

C'est en 1952 qu'un travail de ROBERTS, FLOREY et JOKLIK a montré que, lorsqu'elle est donnée à dose convenable, la cortisone exerce une action inhibitrice sur l'hypertrophie compensatrice du foie chez la souris. GELLHORN et coll. en 1954 ont vérifié qu'il en est de même chez

le rat. Une infiltration lipidique massive du foie empêche ces auteurs de constater une diminution du poids du foie hypertrophié, mais ils peuvent mettre en évidence une diminution de la synthèse d'ADN. Faits confirmés par GANOSTO et coll. (1957). CATER et HEMINGWAY ont signalé en 1958 qu'à cette inhibition de synthèse de l'ADN correspond une inhibition des mitoses.

Ces faits sont à rapprocher de l'action qu'exerce cette hormone sur les cellules épithéliales, BULLOUGH ayant montré qu'elle empêche les mitoses sur des coupes de peau in vitro. Il attribue cette propriété à son action sur le métabolisme des sucres et elle agirait dans ses préparations comme antagoniste de l'insuline.

On sait par ailleurs que sous l'influence de la cortisone, certains tissus régressent dans l'organisme : thymus et organes lymphoïdes, et son action comme inhibiteur de croissance a été utilisée avec un certain succès dans le traitement de quelques types de tumeurs, les leucémies en particulier.

Certains biologistes vont plus loin, ils attribuent aux hormones de ce type, un rôle général dans la répression des potentialités de croissance chez l'adulte, et dans l'état de résistance qui s'installe normalement chez celui-ci, vis-à-vis de l'hormone de croissance, dont la cortisone serait un antagoniste direct. CATER et son école, ont même cru pouvoir étendre encore cette notion et émettre l'hypothèse selon laquelle la cancérisation d'un tissu serait due à la perte de sensibilité de ce tissu à l'inhibition cortisonique des phénomènes de croissance, ce qui est pour le moins en contradiction avec les succès obtenus en thérapeutique anticancéreuse avec certaines tumeurs.

Ces auteurs ont d'ailleurs été incapables d'apporter des preuves expérimentales à leur hypothèse, et les recherches entreprises dans ce but leur ont donné des résultats d'interprétation très difficile. En effet, chez le rat hypophysectomisé et ayant subi l'hépatectomie partielle, loin d'inhiber

les effets d'une injection d'hormone de croissance, l'association avec la cortisone en proportion définie, augmente encore le nombre des mitoses.

Il nous a semblé intéressant et utile, parallèlement aux recherches effectuées dans ce laboratoire même par E. CHANY sur l'influence de la surrénalectomie et de la cortisone sur l'apparition et le développement du cancer du foie, de reprendre le problème de l'inhibition de l'hypertrophie compensatrice par la cortisone. Nous désirions répondre aux questions suivantes :

1°/ L'inhibition observée résulte-t-elle d'une propriété "physiologique" de la cortisone, ou résulte-t-elle d'une "intoxication", d'une action pharmacologique, tenant aux doses élevées utilisées? Ceci nous a conduit à étudier sur le rat hépatectomisé, l'effet de doses restant dans des limites physiologiques, doses qu'il nous a fallu déterminer.

2°/ Quel est le point d'impact réel de la cortisone? Ceci demandait à être précisé par une étude biochimique des différents constituants. En effet, un premier travail effectué en collaboration avec E. CHANY et R. DERACHE nous avait montré que, bien que moins touchée que celle de l'ADN, la synthèse de l'ARN au cours de l'hypertrophie compensatrice, était inhibée elle aussi et dès lors l'augmentation de ce constituant n'était peut-être plus suffisante pour déclancher les mécanismes de synthèse de l'ADN.

D'autre part, il était possible d'envisager une action s'exerçant sur ce que l'on nomme la "perméabilité" de la membrane nucléaire laquelle eût empêché que l'augmentation des constituants et activités du cytoplasme, considérée ici comme un tout, puisse stimuler les phénomènes se passant dans les noyaux notamment la synthèse de l'ARN nucléaire comme cela a lieu en l'absence de cortisone. Seule une étude comparée de la constitution des noyaux pouvait nous permettre de répondre.

CHAPITRE II

ACTION DE LA CORTISONE A DOSES PHYSIOLOGIQUES

A) DETERMINATION DES DOSES A EMPLOYER

Nous avons dû dans un premier temps déterminer la quantité d'hormone à donner au rat pour rester dans les limites de la sécrétion physiologique. Ce problème ne peut être abordé directement par dosage des teneurs sanguines ou urinaires. Sur ce point en effet, le rat diffère sensiblement de l'homme pour lequel toutes les déterminations de stéroïdes dans le sang ou l'urine ont été établies. Nous avons pensé qu'une étude des conditions de survie après hépatectomie et surrénalectomie pouvait nous donner une approximation de l'ordre de grandeur des besoins de l'animal.

Pour cela les animaux de souche WAG que nous avons utilisés conviennent parfaitement bien, car les mâles ne font pas de surrénales accessoires, et une fois surrénalectomisés n'ont à leur disposition aucune source endogène de stéroïdes susceptibles de fausser nos déterminations.

1°/ Nous avons opéré trois séries d'animaux, sans leur donner d'hormone compensatrice. Dans la première série, les animaux ont subi les deux interventions dans le même temps opératoire, dans la 2ème série, nous avons pratiqué l'hépatectomie 48 heures après la surrénalectomie et 8 jours plus tard pour la troisième série.

Les animaux sont maintenus après les ablations dans une cage thermostatique à 28°C et reçoivent une eau de boisson salée à 1 p.100.

Dans ces conditions , aucun animal ne survit plus de 24 heures en conservant un état général satisfaisant ; la grande majorité meurt dans la nuit suivant l'hépatectomie ; ces résultats sont résumés sur le tableau suivant :

Traitement	Nombre de rats	Survie 24 h.	Survie 48 h.
Hépatectomie + Surrénalectomie en même temps	10	1	0
Hépatectomie 48 h. après surrénalectomie	10	1	0
Hépatectomie 8 jours après Surrénalectomie	10	2	1 agonisant

2°/ Nous avons alors donné aux animaux opérés de la cortisone. Les préparations commerciales de cortisone injectable contenant toutes du chloramphénicol dont nous redoutions l'influence sur les synthèses nucléiques,nous avons utilisé une suspension de cortisone dans la polyvinylpyrrolidone à 25 p. 100, cette préparation nous donne une résorption suffisamment lente pour que l'effet retard obtenu nous permette de ne faire qu'une seule injection par jour.

Après divers tâtonnements nous avons choisi les doses de 0,3 et 0,5 mg/rat/jour, les animaux étant traités deux ou trois jour avant l'opération ; nous avons eu les survies suivantes, les deux opérations étant réalisées en une seule intervention .

Dose Utilisée	Survie/ Nombre de Rats		
	24 h.	48 h.	60 h.
0,3 mg/ jour	4/6	3/6	4/6
0,5 mg/ jour	4/5	6/6	—

Nous avons donc considéré la dosede 0,5 mg/100 g/ jour comme étant la dose minimum qui permet d'obtenir la survie du rat WAG dans de bonnes conditions, lorqu'il est soumis à l'hépatectomie partielle associée à la surrénalectomie.

B)RESULTATS OBTENUS AVEC LA CORTISONE DONNEE A LA DOSE DE 0,5 MG/100G/JOUR

Comme il nous était matériellement impossible de suivre l'influence de la cortisone sur les courbes d'évolution des divers constituants à tous les stades que nous avions étudiés pour le rat non surrénalectomisé, nous avons choisi les temps de 24 et 48 heures après hépatectomie. Entre ces deux points, on l'a vu, la croissance est très active, les synthèses sont engagées pour tous les constituants, et la première vague de mitoses, qui est la plus importante, apparaît.

Afin de détecter une modification propre à la surrénalectomie, nous avons traité à la cortisone une série d'animaux surrénalectomisés et une autre non surrénalectomisés pour chacun de ces deuxtemps, ce qui nous donne quatre groupes expérimentaux. Nous avons commencé l'administration de notre préparation de cortisone 3 jours avant l'intervention et nous l'avons poursuivie, au rythme d'une injection intramusculaire quotidienne jusqu'au jour du sacrifice.

Enfin, comme il nous est apparu très vite que les chiffres obtenus pour les différents groupes étaient très comparables à ceux des témoins, nous n'avons pas fait de dosage sur les noyaux cellulaires.

Les résultats sont rassemblés dans les cinq tableaux suivants acccompagnés d'un bref commentaire, suffisant, puisqu'il n'y a pas de modifications importantes par rapport aux valeurs concernant les animaux normaux et dont nous avons reporté les moyennes obtenues pour les mêmes temps dans la IIIème partie de ce travail.

L'examen de ces tableaux met en évidence que :

-La dispersion des résultats est encore plus importante que dans le cas des animaux normaux, ce qui n'est pas pour nous surprendre, puisqu'à un processus déjà complexe, nous ajoutons un traitement hormonal, et pour la moitié des animaux, une surrénalectomie qui met en danger les jours des opérés. En particulier, il est manifeste que le rat n° 77 de la série d'animaux surrénalectomisés sacrifiés 24 heures après hépatectomie a fort mal supporté les divers traitements qui lui ont été infligés-peut-être même était-il en train de mourir lorsque nous l'avons sacrifié -il présente des diminutions importantes de ses divers constituants hépatiques en même temps qu'une grande chute du poids corporel. Cette dispersion des résultats mise à part, il n'y a de modifications importantes dans aucun groupe de Rats, ni pour aucun composé. La légère augmentation du poids du foie qui se manifeste à la 48ème heure (+ 100 p. 100 au lieu de + 78 p. 100) est due vraisemblablement à un accroissement de la stéatose sous l'influence de la cortisone.

Toutefois, la surrénalectomie a empêché l'augmentation de concentration des phospholipides à la 24ème heure, qu'elle soit exprimée par rapport au poids frais : 1250 µg de P. au lieu de 1350 µg chez les non surrénalectomisés ou bien qu'elle soit exprimée par rapport à l'ADN à propos de la synthèse des phospholipides.

1°) Effet de la cortisone à faible dose sur l'augmentation de poids du foie après hépatectomie (Tableau XVI)

Temps 24 heures	N° du Rat	Poids du foie		Différence p. 100
		Laissé	Retrouvé	
Surrénalectomisés	77	2,75	2,31	- 20
	78	2,2	3,65	+ 66
	79	2,22	3,43	+ 54,5
	80	2,25	3,83	+ 70
		2,35	3,30	+42,5 ± 24
Non Surrénalectomisés	73	3,27	3,5	+ 7
	75	3,05	4,2	+ 38
	87	2,8	3,4	+ 21,5
	88	2,5	5,2	+ 108
	89	2,62	4,0	+ 52,5
		2,85	4,05	+45,5 ± 20
Témoins		3,06	4,48	+46,5 ± 4
Temps 48 heures	81	2,6	4,20	+ 61
	82	2,5	5,40	+ 116
	83	2,95	5,15	+ 74,5
Surrénalectomisés	84	2,62	5,5	+ 110
	85	3,05	5,5	+ 80,5
	86	2,29	4,40	+ 92
		2,67	5,02	+ 89 ± 9,5
Non Surrénalectomisés	66	2,73	5,7	+ 108,5
	67	3,05	5,4	+ 77
	76	2,34	4,7	+ 100
	90	2,67	5,15	+ 93
	91	2,73	5,4	+ 98
	92	2,78	5,1	+ 83,5
	93	2,62	6,3	+ 140
		2,7	5,4	+ 100 ± 8,5
Témoins		3,2	5,30	+78 ± 4,3

Le fait le plus frappant est l'extrême dispersion des points 24 heures après hépatectomie. Il est possible que la cortisone favorise l'augmentation de poids % chez le rat non surrénalectomisé 48 heures, le test de Student nous indique une probabilité de 95 pour 100 en faveur de cela ($0,05 > P > 0,01$)

2°)Effet de la cortisone a faible dose sur les synthèses d'ADN après hépatectomie partielle. (Tableau XVII)

Temps 24 h.	N° Rat	Conc. en µg de P/g		Quantité d'ADN		
		avant	après	laissée	retrouvée	Diff. en %
Surrénalec.	77	200	172	535	400	- 25
	78	189	147	415	535	+ 29
	79	218	179	485	615	+ 27
	80	330	200	520	766	+ 47,5
		210	174	490	580	+ 20 ± 18
Non Surrénalec.	73	195	197	630	700	+ 11
	75	207	194	630	820	+ 30
	87	197	157	550	535	+ 2,5
	88	177	162	445	845	+ 90
	89	140	155	365	615	+ 68,5
		183	173	525	703	+ 39,5 ± 19,5
Témoins		175	158	520	700	34,5 ± 10
Temps 48h.	81	186	166	485	700	+ 44,5
	82	223	190	560	1070	+ 91
	83	204	217	600	1120	+ 86,5
Surrénalec.	84	199	216	525	1190	+ 127
	85	242	216	740	1180	+ 59,5
	86	210	175	475	770	+ 62
		210,5	196	565	1005	+78,5 ± 13
Non Surrénalec.	66	215	154	585	870	+ 49
	67	199	188	610	1020	+ 67
	76	214	181	500	852	+ 70,5
	90	190	194	505	1000	+ 98
	91	182	176	490	950	+ 94
	92	190	165	530	850	+ 60,5
	93	222	177	580	1115	+ 92,5
		201	176	545	951	+ 76 ± 8,5
Témoins		178	185	585	1090	+ 86,5 ±9

Comme pour le pdds nous avons une grande dispersion des résultats au temps 24 heures et due au même rat. Les concentrations en ADN sont plus élevées que chez les témoins bien que en valeur absolue les quantités soient très voisines, ce qui est à rapprocher de la baisse de poids et permet de dire que cette baisse de poids ne correspond pas à une diminution du nombre des cellules.

3°) Effet de la cortisone à faible dose sur les synthèses d'ARN après hépatectomie partielle. (Tableau XVIII)

emps heures	N° Rat	Conc en µg de P/g		Rapport P.ARN / P.ADN		Quantité d'ARN		
		avant	après	avant	après	laissée	retrouvée	diff. p.100
	77	690	790	3,45	4,6	1840	1820	-1
	78	670	745	3,55	5,1	1470	2720	+85
réna-	79	750	820	3,45	4,5	1670	2800	+67,5
tomisés	80	720	890	3,1	4,45	1610	3400	+111
		707	810	3,4	4,65	1650	2685	+65,5±27,5
	73	575	780	2,95	3,95	1870	2740	+46,5
	75	595	830	2,9	4,25	1820	3480	+91
n	87	690	825	3,5	5,25	1920	2800	+46
réna-	88	690	860	3,9	5,3	1750	4500	+157
tomisés	89	630	835	4,5	5,4	1650	3320	+101
		635	826	3,55	4,83	1800	3370	+88±23
émoins		545	700	3,15	4,45	1635	3100	
emps heures	81	590	910	3,2	5,5	1550	3840	+148
	82	665	850	3,0	4,5	1670	4600	+175
éna-	83	620	905	3,05	4,15	1820	4650	+156
misés	84	600	870	3,0	4,0	1570	4800	+206
	85	705	895	2,9	4,1	2160	4900	+127
	86	620	860	2,95	4,9	1400	3780	+170
		635	880	3,0	4,5	1695	4230	+163,5±12
	66	650	830	3,0	5,4	1760	4710	+167,5
	67	600	875	3,0	4,65	1830	4770	+161
	76	660	875	3,1	4,75	1550	4120	+166
na-	90	725	860	3,8	4,40	1930	4450	+130
nisés	91	660	825	3,6	4,7	1770	4450	+151,5
	92	635	865	3,35	5,25	1770	4450	+151,5
	93	710	870	3,2	4,9	1850	5470	+195
		665	855	3,3	4,85	1780	4630	+160,5±8
oins		600	835	3,4	4,57	2010	4965	+149±6,5

Ici encore les concentrations sont plus élevées, avant comme
s hépatectomie, ce qui traduit certainement un effet de la cortisone. Les rap-
s ARN/ADN sont normaux.

4°) Effet de la cortisone à faible dose sur les synthèses de protéines hépatiques après hépatectomie partielle (Tableau XIX).

emps heures	N° Rat	Conc. en mg N/g		Rapport N total / P.ADN		Quantité de N total		
		avant	après	avant	après	laissée	retrouvée	diff. p.100
	77	32,7	25,5	164	148	87,5	59	-32,5
éna-	78	28,7	24,6	152	168	63,5	90	+42
misés	79	33,7	26,6	155	149	75	91	+21
	80	32	28	139	140	72	107	+48,5
		31,8	26,2	152,5	151	74,5	87	+20 +21
	73	26,1	24,8	128	126	85	87,5	+3
n	75	28,4	26,4	137	136	86,5	111	+28,5
éna-	87	32,6	28,7	166	183	91	98	+8
misés	88	33,1	29,6	187	183	84	155	+84,5
	89	32,3	27,6	231	178	82,5	110	+33,5
		31,2	27,4	170	161,2	85,8	112,3	+31,5 ±16
noins		30,2	27,0	173	173	83	121	+40,5 ±11
ips	81	28	33,7	151	203	73	142	+94,5
ures	82	30,8	29,8	138	157	77,5	162	+109
	83	30,7	29,7	151	137	90,5	153	+69
éna-	84	29,7	29,4	149	136	77,5	162	109
misés	85	36	27,4	149	127	110	150	+36,5
	86	34,6	31,1	165	178	77,5	137	+77
		31,6	30,2	150,5	156,3	84,3	151	+82,5±12,5
	66	30,1	22	140	143	82	125	+52,5
	67	29,1	26,4	146	140	89	143,5	+61
na-	76	30,5	24,9	142,5	137,5	71,5	117	+63,5
misés	90	34,7	29,7	183	153	93	153	+64,5
	91	33,5	28,2	184	160	89,5	152	+70
	92	32,5	30,1	171	182	90,5	154	+70
	93	36,4	29	164	164	95	182	+91,5
		32,4	27,2	161,5	154,2	87,2	146,0	+67,5 ± 5
noins		29,7	28,9	167	159	98,3	164	+71 ± 4,5

Nous retrouvons les mêmes écarts que pour les tableaux précédents s rapports N/ADN sont faibles, ce qui s'expliquerait par le fait que les concen- ations d'ADN sont élevées.

Aucune variation significative par ailleurs.

5°) Effet de la cortisone à faible dose sur les synthèses de phospholipides après hépatectomie partielle (Tableau XX).

'emps heures	N° Rat	Conc. en µg de P/g		Rapport $\frac{P.PL}{P.ADN}$		Quantité de PL		
		avant	après	avant	après	laissée	retrouvée	diff. p. 100
	77	1310	1180	6,55	6,85	3500	2730	-22
rréna-	78	1280	1200	6,8	7,5	2830	4380	+55
tomisés	79	1270	1320	5,8	7,4	2830	4530	+60
	80	1160	1170	5,0	5,85	2610	4480	+71,5
		1255	1220	6,05	6,9	2940	4030	+41 ±25
	73	1075	1420	5,5	7,2	3500	5010	+43
n	75	1205	1705	5,8	8,8	3680	7180	+95
réna-	87	1160	1390	5,9	8,85	3240	4740	+46
omisés	88	1330	1380	7,5	8,6	3370	7240	+115
	89	1120	1310	8,0	8,45	2650	5200	+96
		1180	1440	6,55	8,4	3490	5875	+79 ±16
émoins		1035	1323	6,3	8,5	3240	5800	+70,5 ±25
mps heures	81	1060	1250	5,7	7,5	2750	5270	+91,5
	82	1270	1230	5,7	6,5	3190	6690	+110
réna-	83	1110	1330	5,4	6,1	3270	6840	+109
omisés	84	1140	1270	5,7	5,9	2990	6990	+134
	85	1220	1200	5,0	5,6	3730	6570	+76
	86	1170	1250	5,6	6,6	2630	5490	+109
		1160	1255	5,5	6,35	3095	6300	+105 ± 9
	66	1225	1190	5,7	7,7	3320	6750	+103
	67	1110	1145	5,6	6,1	3400	5230	+83
éna-	76	1365	1250	6,4	6,9	2650	5880	+122
omisés	90	1250	1250	6,6	6,4	3340	6440	+93
	91	1220	1260	6,7	7,2	3270	6790	+107,5
	92	1350	1240	7,1	7,5	3750	6360	+69,5
	93	1250	1260	5,6	7,1	3260	7980	+145
		1250	1230	6,25	7,0	3285	6635	+103 ± 10
noins		1190	1240	6,55	6,65	3870	7150	+89 ± 7

Nous voyons que la surrénalectomie supprime l'augmentation de concentrations des phospholipides que nous avions constaté dans les 24 premières heures après hépatectomie et que le rapport PL/P.ADN reste normal ; nous avons signalé ce fait à propos des phospholipides du cytoplasme.

CHAPITRE III

INHIBITION DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE PAR LA CORTISONE A FORTES DOSES (5 mg/100 g/ Jour)

Des expériences préliminaires décrites ailleurs (1959) ous ayant montré que les animaux surrénalectomisés se comportent comme s rats entiers vis-à-vis des fortes doses de cortisone, nous n'avons pas ici fait de série correspondant à cette opération. D'autre part, le fait le plus nportant que nous voulions examiner étant l'arrêt de la synthèse de l'ADN, us avons choisi le temps 48 heures après hépatectomie, un temps plus court ndant l'analyse des résultats plus difficile du fait de la faible intensité des nthèses d'ADN et de la présence même chez les Rats normaux d'animaux tardés.

Cette expérience ne comprend donc qu'un seul groupe de ts.

Bien que la cortisone soit inhibitrice à la dose de mg/100 g/jour, nous avons choisi de donner 5 mg/100 g/jour afin d'avoir une hibition totale de la synthèse. La préparation injectée était constituée par suspension de cortisone dans la polyvinylpyrrolidone que nous avions uti- ée dans les expériences précédentes. Nous avons soumis les animaux à ce itement une semaine avant l'hépatectomie de façon à ce qu'ils soient déjà prégnés de stéroïde, et que les premières manifestations de l'hormone sur tissu hépatique n'interfèrent pas avec les phénomènes que nous nous propo- ns d'étudier.

Un tel traitement s'est révélé hautement toxique pour l'animal, les sujets maigrissent rapidement, meurent en 5 à 6 semaines ; dès la 3ème semaine, ils sont incapables de résister à une hépatectomie. D'autre part, les infections sont extrêmement fréquentes et déciment les groupes expérimentaux.

Nous sommes partis d'un lot de 12 animaux, après la semaine de traitement, un des rats présentait un état d'infection suffisamment avancé pour être inutilisable, un autre n'a pas survécu à l'opération, enfin au moment du sacrifice, il est apparu que trois autres avaient développé des abcès au niveau du foie ou de la paroi abdominale, rendant toute analyse suspecte, nous avions donc 7 rescapés qui ont été sacrifiés à la 48ème heure après l'hépatectomie.

Nous allons examiner les résultats concernant les modifications du poids et des différents constituants. Nous avons réuni les chiffres en tableaux de même présentation que pour les expériences précédentes, c'est-à-dire que nous indiquons pour chaque constituant d'abord les concentrations par rapport au poids frais, puis par rapport à l'ADN ce qui indique les teneurs par cellule, et enfin les quantités totales du constituant en valeur absolue avec leur variation pour cent représentant la synthèse nette. Pour chacune de ces substances, nous indiquons les valeurs trouvées sur le prélèvement à l'hépatectomie et sur le tissu présent au moment du sacrifice de l'animal. Les commentaires figurent au bas de chacun des tableaux.

Les différences de composition entre les lobes prélevés à l'hépatectomie et les lobes de Rats des séries témoins nous permettent d'apprécier l'effet du seul traitement préliminaire par la cortisone, ce qui n'avait pas encore été étudié par les constituants nucléaires.

1°) INFLUENCE DE LA CORTISONE A FORTE DOSE SUR L'AUGMENTATION DE POIDS DU FOIE DE RAT 48 HEURES APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

TABLEAU XXI

N° du Rat	Poids du foie		Différence en p. 100
	Laissé	Retrouvé	
150	3,75	4,24	+ 13
151	3,8		
152	3,5	5,6	+ 60
153	4,8	5,45	+ 13,5
154	3,75		
155	3,5	4,9	+ 40
156	3,7		
157	4,85		
158	3,65	5,4	+ 48
159	3,4	5,3	+ 56
160	4,15	5,5	+ 32,5
Moyenne :	3,9	5,2	+ 37,5 ± 8
Témoins :	3,2	5,30	+ 78 ± 4,3

Le traitement d'une semaine par la cortisone entraine une augmentation de poids du foie de l'ordre de 20 p. 100. Cette augmentation de poids est classique et J. TREMOLLIERES a montré qu'elle était essentiellement constituée par du glycogène et dans une moindre proportion par des protéines. Il s'en suit que 48 heures après hépatectomie bien qu'en valeur absolue le poids obtenu soit assez proche de celui des témoins, l'hypertrophie est réduite de moitié.

2°) INFLUENCE DE LA CORTISONE A FORTE DOSE SUR L'AUGMENTATION D'ADN DU FOIE DE RAT 48 HEURES APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

TABLEAU XXII

N° des Rats	Conc. d'ADN en µg de P. par g. foie		P. ADN en valeur absolue		
	à l'hépactectomie	au sacrifice	laissé	retrouvé	Diff. en p.100
150	132	110	495	465	- 6
151	136	-	520	-	- -
152	148	97	530	545	+ 3
153	124	108	595	590	-
154	148	-	550	-	-
155	148	127	520	620	+19
156	137	-	505	-	-
157	133	-	645	-	-
158	155	89	570	480	-16
159	149	98	505	515	+ 2
160	134	110	555	605	+ 9
Moyenne:	140	105,5	545	545	+ 1,5 ±6
Témoins :	178	185	585	1090	+ 86,5 ±9

Au moment de l'hépatectomie l'analyse montre que la cortisone à provoqué une baisse significative de concentration, sans que cependant la quantité totale d'ADN présente dans le foie soit diminuée, ce qui nous prouve que l'augmentation de poids du foie précédemment constatée n'est pas due à un phénomène de croissance, mais pour une part à la formation de dépôts, substances de réserves.

48 heures aprés hépatectomie, cette concentration tombe à 105 µg de P. ADN ce qui représente une chute de près de 50 p. 100 par rapport au normal, la quantité en valeur absolue n'a pas changé, la synthèse nette est nulle. Ceci nous montre que l'hypertrophie estimée en poids de la masse des lobes n'est pas due à une multiplication cellulaire.

3°) INFLUENCE DE LA CORTISONE A FORTE DOSE SUR L'AUGMENTATION D'ARN DU FOIE DE RAT, 48 HEURES APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

TABLEAU XXIII

N° des Rats	Concentrations		Rapport P.ARN/P.ADN		Quantité d'ARN		
	avant	après	avant	après	laissé	retrouvé	Diff. p. 100
150	620	780	4,7	7,1	2340	3310	+ 41;5
151	590	-	4,3	-	2250	-	-
152	670	610	4,5	6,3	2400	3430	+ 43
153	560	730	4,5	6,8	2670	3990	+ 49,5
154	630	-	4,2	-	2340	-	-
155	600	840	4,1	6,6	2100	4115	+ 96
156	640	-	4,7	-	2380	-	-
157	620	-	4,7	-	3000	-	-
158	590	625	3,8	7,0	2160	3380	+ 56,5
159	550	720	3,65	7,35	1850	3800	+105,5
160	570	750	4,2	6,85	2350	4100	+ 74,5
Moyenne :	605	720	4,3	6,85	2350	3730	+ 66,5±11
Témoins :	600	835	3,4	4,57	2010	4965	+149±6,5

Sur le prélèvement effectué à l'hépatectomie nous voyons que la concentration est normale, mais le rapport ARN/ADN est augmenté : 4,3 au lieu de 3,4, ces chiffres montrent que sous l'influence de la cortisone nous avons une synthèse d'ARN qui progresse au même rythme que le poids du foie et se traduit par une augmentation de 18 p. 100 des quantités en valeur absolue.

48 heures après, la concentration n'a augmenté que de 30 p. 100 alors que ce sont surtout les teneurs par cellule qui sont grandes : le rapport moyen ARN/ADN passe à 6,85, valeur jamais atteinte dans le foie hypertrophié des rats normaux, et qui met en évidence que si la synthèse nette est plus faible de moitié, l'hypertrophie de chaque cellule atteint un niveau élevé.

4°) INFLUENCE DE LA CORTISONE A FORTE DOSE SUR L'AUGMENTATION DES PROTEINES DU FOIE DE RAT 48 APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

TABLEAU XXIV

N° des Rats	Conc en mg N par g foie frais		Rapport N total / P.ADN		Quantité de N Total		
	Avant	Après	Avant	Après	laissée	Retrouvée	Diff. en p. 100
150	26,3	30,6	200	280	99	130	+ 31,5
151	26,1	-	190	-	99,5	-	-
152	27,5	27,6	186	284	98	155	+ 58
153	26,6	30,4	215	280	127,5	166	+ 30
154	-	-	-	-	-	-	-
155	16,6	29,4	180	230	93,5	144	+ 54
156	16,4	-	193	-	99	-	-
157	24,9	-	187	-	121	-	-
158	25,3	34,4	163	353	92	169,5	+ 84
159	-	28,5	-	291	-	150	-
160	22,5	27,7	168	252	93	151,5	+ 63
Moyenne :	25,8	29,4	187	281,5	102,5	152	+ 53 ±9
Témoins :	29,7	28,9	167	159	98,3	164	+71±4,5

Lors de l'hépatectomie, on constate une baisse légère mais nette de la concentration en protéines, mais une augmentation du rapport N/P.ADN ce qui indique que la cortisone provoque une synthèse de protéines dans le foie, mais en quantité moindre que pour certains autres constituants.

Après 48 heures, la concentration est la même que celle atteinte dans le foie hypertrophié du rat normal, le rapport N/P.ADN est doublé, il y a donc eu synthèse nette importante de protéines dans chaque cellule, et au même rythme que pour le poids. Cette synthèse nette reste malgré tout inférieure à celle réalisée chez les témoins, bien que la différence entre les deux moyennes soit peu significative $P=0,05$.

5) INFLUENCE DE LA CORTISONE A FORTE DOSE SUR L'AUGMENTATION DES PHOSPHOLIPIDES DU FOIE DE RAT, 48 HEURES APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

TABLEAU XXV

N° des Rats	Conc. en µgP par g foie frais		Rapport P.PL / P. ADN		Quantité de PL		
	Avant	Après	Avant	Après	laissée	retrouvée	diff. p. 100
150	840	1310	6,4	12	3160	5550	+ 75,5
151	900	-	6,7	-	3450	-	-
152	1010	1060	6,8	11	3660	5940	+ 62
153	880	1220	7,1	11,3	4220	6650	+ 57,5
154	955	-	6,5	-	3570	-	-
155	920	1280	6,2	10	3200	6270	+ 96
156	980	-	7,2	-	3630	-	-
157	900	-	6,8	-	4470	-	-
158	910	1230	5,9	13,8	3330	6640	+ 99,5
159	840	1280	5,7	13	2850	6740	+136,5
160	860	1310	6,4	11,9	3570	7170	+110
Moyenne :	910	1240	6,5	11,85	3555	6420	+90 ± 11
Témoins :	1190	1240	6,5	6,65	3870	7150	+89 ± 7

Les phospholipides se comportent comme s'ils étaient totalement insensibles à l'action de la cortisone.

D'une part nous voyons qu'à l'hépatectomie la quantité de PL par cellule est normale mais que la concentration a baissé, ce qui témoigne d'une grande stabilité de ce constituant cellulaire au milieu des autres composés qui subissent des variations importantes de concentration par g. ou par cellule du fait de la cortisone.

D'autre part, 48 heures après intervention, ce sont les seuls constituants dont la synthèse nette se soit déroulée de façon tout à fait normale, il y a retour à une concentration analogue à celle des foies témoins auquel correspond le doublement du rapport PL/P.ADN.

6°) INFLUENCE DE LA CORTISONE A FORTE DOSE SUR L'AUGMENTATION DE L'ARN NUCLEAIRE DU FOIE DE RAT APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

TABLEAU XXVI

N° des Rats	Conc. en P ARNn / P DNA		Quantité d'ARN nucléaire		
	Avant	Après	laissée "in situ"	Retrouvée	Différence p.100
150	0,19	0,27	94,5	125	+ 32
151	0,20	-	98	-	-
152	0,19	0,25	100,5	136	+ 35
153	0,20	0,27	119	160	+ 34,5
154	0,18	-	99	-	-
155	0,16	0,28	88	174	+ 98
156	0,20	-	101,5	-	-
157	0,19	-	122	-	-
158	0,22	0,24	124	115	+ 72
159	0,21	0,26	105	134	+ 27,5
160	0,21	0,30	116,5	183	+ 57
Moyenne	0,195	0,27	106	147	+ 40 ± 13 ± 32,5
Témoins:	0,19	0,27	109	307	+ 189 ± 11

La composition des noyaux n'est pas altérée par l'administration de cortisone, et il est en particulier très intéressant de noter que l'augmentation d'ARN constatée dans le cytoplasme ne se répercute pas sur le noyau le rapport P. ARN/P.ADN reste normal lors de l'opération.

48 heures après, une certaine synthèse d'ARN a eu lieu dans le noyau, et l'augmentation de teneur est identique à celle des témoins. Cependant le nombre de noyaux restant stationnaire par suite de l'arrêt des synthèses d'ADN ceci correspond à une synthèse nette très limitée.

Ces faits nous permettent de dire que les matériaux nécessaires aux synthèses nucléiques peuvent parfaitement pénétrer dans les noyaux et nous pouvons éliminer l'hypothèse selon laquelle la cortisone agirait en modifiant la perméabilité de la menbrane nucléaire.

7°) INFLUENCE DE LA CORTISONE A FORTE DOSE SUR L'AUGMENTATION DES PHOSPHOLIPIDES NUCLEAIRES DU FOIE DE RAT 48 HEURES APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

TABLEAU XXVII

N° des Rats	PL. Nucl./P.ADN		PL. Nucl. en valeur absolue		
	à l'hépatectomie	au sacrifice	laissé	retrouvé	différence en p. 100
150	0,1	-	4,95	-	
152	-	0,13	-	7,1	
153	0,12	0,14	6,35	8,25	+ 30
154	0,094	-	5,2	-	
155	0,093	0,17	4,8	10,4	+120
156	0,1	-	5,0	-	
157	0,1	-	6,45	-	
158	-	0,13	-	6,25	
Moyenne :	0,10	0,14 ±0,01	5,45	8,0	
Témoins :	0,09	0,16 ± 0,018			

Ici aussi la cortisone n'a pas apporté de modifications fondamentales, des teneurs du foie soit avant soit 48 heures après hépatectomie partielle : le rapport PL. nucl./P.ADN est semblable à celui des témoins; Comme pour l'ARN l'absence de division cellulaire limite la synthèse nette.

Ces constatations nous amènent à reconsidérer la signification de l'augmentation des PL nucléaires à la 48ème heure. Lorsque nous avions examiné les résultats obtenus sur le foie des rats normaux, nous avions conclu qu'il s'agissait d'un phénomène contemporain de la grande vague de mitoses, et nous étions tenté de faire jouer un rôle aux P. L. nucléaires dans les mécanismes de la division cellulaire, hypothèse qui doit être rejetée puisque ce phénomène subsiste même lorsque la division cellulaire n'a pas lieu et que les mécanismes de synthèse de l'ADN ne sont pas déclanchés.

CHAPITRE IV

INAPTITUDE DE L'INSULINE A S'OPPOSER A L'ACTION INHIBITRICE DE LA CORTISONE A FORTE DOSE

Nous avons vu que BULLOUGH considère que c'est grâce à un certain antagonisme entre son action et celle de l'insuline que la cortisone inhibe les mitoses dans les coupes de peau in vitro. Nous avons voulu voir si un mécanisme semblable pouvait être invoqué pour expliquer l'action observée sur le foie en cours d'hypertrophie compensatrice.

Nous avons donné de l'insuline retard I.P.Z. à la dose de 1 unité / 100 g/ Jour, soit seule, soit associée à la cortisone. Comme nous ne disposions pas d'animaux ayant les caractéristiques de ceux utilisés dans les expériences précédentes, nous avons dû refaire des témoins, et un lot traité à la cortisone seule dans les mêmes conditions que précédemment.

Nous avons apprécié l'état d'avancement de l'hypertrophie compensatrice par le poids du foie et la détermination de l'ADN ; 48 heures après hépatectomie.

Les résultats sont résumés dans le tableau XXVIII. Ils montrent que :

1°/ L'insuline elle-même a une action retardant nettement les phénomènes de l'hypertrophie compensatrice, empêchant aussi bien l'augmentation de poids que la synthèse nette de l'ADN.

2°/ Loin d'être antagoniste de la cortisone, il semblerait plutôt que dans notre expérience, il y a une sommation des deux inhibitions, allant jusqu'à provoquer une diminution de la teneur en ADN ; ce qui est le signe d'une nécrose hépatique.

TABLEAU XXVIII

ACTION DE L'INSULINE ASSOCIEE A LA CORTISONE 48 HEURES APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

1°) Sur le poids du foie

Série	Nombre de Rats	Nombre de morts	Poids du foie		
			Laissé	Retrouvé	Différence p. 100
Témoins	7	0	2,1	3,9	+ 86% ± 8,5
Insuline	7	1	2,1	2,78	+ 48% ± 2,5
Cortisone	7	0	2,6	2,56	- 0,5% ± 4
Cortisone + Insuline	7	2	2,6	2,7	+ 2% ± 5

2°) Sur l'ADN hépatique

Série	Nombre de Rats	Nombre de morts	Quantité d'ADN en µg de P		
			Laissé	Retrouvé	Différence p. 100
Témoins	7	0	500	870	+ 77% ± 10
Insuline	7	1	430	615	+ 43% ± 2,5
Cortisone	7	0	510	560	+ 9% ± 10
Cortisone + Insuline	7	2	465	425	- 10% ± 9,5

CONCLUSION ET DISCUSSION DES RESULTATS DE LA QUATRIEME PARTIE

Les résultats des recherches que nous venons d'exposer permettent de répondre à la première question que nous posions au début de ce chapitre : l'inhibition de l'hypertrophie compensatrice n'est pas une propriété caractéristique de la cortisone dans les conditions d'un niveau de sécrétion physiologique, mais doit au contraire être classée parmi les manifestations de toxicité provoquées par les surdosages.

Nous pouvons également préciser le mode d'action des fortes doses de cortisone.

Tout d'abord ainsi que TREMOLIERES l'a montré, nous voyons que la cortisone qui a un effet catabolisant au niveau du muscle, manifeste des propriétés anabolisantes au niveau du foie, les teneurs en protéines et en acide ribonucléique par cellule sont augmentées provoquant une hypertrophie cellulaire importante.

Après hépatectomie, nous voyons que les teneurs par cellule des divers constituants (rapportées à l'ADN) sont doublées par rapport à celles des témoins, c'est-à-dire que l'hypertrophie cellulaire est beaucoup plus importante que lorsque nous avons affaire à une simple hépatectomie. Cette hypertrophie n'entraîne pas d'hyperplasie par suite du blocage total et spécifique de la synthèse des ADN.

L'étude des noyaux cellulaires nous permet de franchir une

étape importante : elle met en évidence que les teneurs en ARN et en PL du noyau augmentent régulièrement, donc le blocage de la synthèse d'ADN ne s'accompagne pas du blocage des autres synthèses nucléaires, bien que leur ampleur soit diminuée. On aurait pu penser que la pénétration de certains constituants cytoplasmiques indispensables aux systèmes (ATP ou autres nucléotides riches en énergie par exemple), ne se faisait plus au niveau de la membrane nucléaire. On voit qu'il n'en est rien ; c'est dans les mécanismes mêmes de la synthèse de l'ADN qu'il faut chercher la clef du problème.

Nous pouvons voir également que la surrénalectomie, lorsque la survie est assurée par de faibles doses de cortisone, ne modifie en rien les processus d'hypertrophie compensatrice.

Ces faits rendent délicate, la définition des limites exactes que l'on peut assigner à la cortisone en tant que répresseur naturel des phénomènes de croissance ; ou bien son rôle est assez spécifique et limité à un certain nombre de tissu, tels les organes lymphoïdes, ou bien il faut admettre que la sensibilité des différents tissus à son action, varie selon leur "état physiologique", ce qui suppose l'intervention complexe de nombreux autres facteurs dont nous sommes loin à l'heure actuelle de pouvoir préciser la nature.

A plus forte raison, l'hypothèse de CATER, attribuant un rôle direct à l'action inhibitrice de la cortisone dans la génèse des processus de cancérisation, confirme ces résultats.

D'ailleurs, il faut souligner que le problème fort difficile des relations entre surrénales , cortisone et cancer du foie n'est guère éclairé par nos expériences. Comment concilier le retard apporté par la surrénalectomie à la cancérisation par le jaune de beurre avec le fait que la surrénalectomie ne pertube pas les divisions cellulaires hépatiques ? Ou bien comment expliquer l'accélération de cette même cancérisation par des doses de cortisone de 1,25 mg/jour, qui prolongées plusieurs mois sont certainement inhi-

bitrices des synthèses d'ADN? Ce sont des contradictions du même ordre qui font qu'en thérapeutique humaine, on utilise la surrénalectomie ou la cortisone avec un égal succès, et qui nous laissent supposer que nous sommes loin de pénétrer l'intimité de mécanismes dont nous commençons à peine à entrevoir la complexité.

CINQUIEME PARTIE

LE PROBLEME DU MECANISME MOTEUR DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

LE PROBLEME DU MECANISME MOTEUR DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

Les auteurs qui, les premiers, ont envisagé l'étude de ce problème, ne doutaient pas que les phénomènes de prolifération cellulaire apparaissant à la suite de l'amputation de tout ou partie de certains organes, se produisaient grâce à la stimulation par une substance biologique mise en circulation dans l'organisme. C'était l'époque où l'opothéraphie connaissait un développement considérable, et bien des chercheurs nourrissaient l'espoir plus ou moins avoué de découvrir quelque substance facilitant la reconstitution d'organes lésés par les états pathologiques.

Il semble que la présence d'une "stimuline" ait reçu ses premières justifications expérimentales des travaux d'AKAMATSU (1922) qui a montré que le sérum de rat hépatectomisé peut dans une certaine mesure remplacer le jus embryonnaire dans les milieux utilisés en culture des tissus. La "stimuline" fut du même coup apparentée aux "tréphones" de CARREL et les extraits embryonnaires s'étant montré plus favorables pour ce genre d'étude, les expériences concernant le sérum de rats dont le foie est en cours d'hypertrophie compensatrice n'ont pas eu de lendemain.

Par la suite les biochimistes ont réussi à identifier de nombreuses hormones, et c'est dans leur étude que les biologistes espèrent trouver le secret de la régénération. Mais chaque sécrétion endocrine examinée ne

joue de rôle que dans le cadre de son action sur l'organisme en général, et les "facteurs de croissance" propres au foie, aux reins et au tube digestif n'ont jamais pu être isolés ni même nettement définis. De même, aucun des facteurs mis en évidence au cours du développement embryonnaire ne semble agir d'une façon directe dans l'hypertrophie compensatrice.

C'est en 1945 que les recherches sur les substances spécifiques prirent un nouvel essort. Les travaux de MARSHAK et BYRON et de MARSHAK et WALKER attirèrent l'attention d'une part, sur l'extraordinaire matériel que constitue le foie en cours d'hypertrophie compensatrice, dont la richesse en mitoses est impressionnante comparée à la stabilité cellulaire de l'organe adulte, et d'autre part sur la possibilité de réaliser des expériences quantitatives en comptant à l'hématimètre les mitoses des noyaux isolés. Technique certainement critiquable mais qui permit d'établir les premiers résultats.

Quelques années plus tard, CHRISTIENSEN et JACOBSEN (1949) puis BÜCHER, SCOTT et AUB (1951) montrèrent que chez des rats mis en parabiose, l'hépatectomie de l'un des partenaires provoque l'apparition de mitoses dans le foie de l'autre, et concluaient à la présence d'un facteur humoral responsable. Ces résultats généralement admis, viennent d'être contestés par ROGERS et coll. (1961) qui ont repris ces études avec un nombre d'animaux suffisants pour faire une analyse statistique des résultats. Remarquons que dans la mesure où des communications vasculaires s'établissent entre les deux parabiontes , ils mettent à ce moment-là leur "insuffisance de tissu hépatique" en commun. L'hépatectomie des 2/3 du foie de l'un revient à faire une hépatectomie de 1/3 du foie des deux réunis, il n'est donc pas nécessaire pour expliquer la présence de mitoses chez les deux animaux de faire appel à un facteur humoral spécifique.

Le travail qui aurait pu constituer l'expérience cruciale en la matière est dû à FRIEDRICH FREKSA et à ZAKI : par injection de 2 ml de sérum de rat hépatectomisé à des rats normaux, ces auteurs multiplient par 40

le taux des mitoses hépatiques. Ils ont dû bénéficier de conditions expérimentales très exceptionnelles car leurs résultats n'ont jamais été confirmés à notre connaissance, et les essais que nous avons effectués nous-mêmes selon leurs indications, ont été infructueux.

Il n'est pas douteux que l'unique injection intrapéritonéale au Rat normal de sérum d'un autre animal hépatectomisé constitue une arme bien faible pour ébranler les moyens puissants dont l'organisme dispose pour maintenir les rapports harmonieux existant entre ses différents organes. C'est pour cette raison, pensons-nous, que la plupart des auteurs, dans les travaux de ce genre, utilisent comme receveur de sérum ou de préparations diverses, non pas des animaux normaux, mais des rats hépatectomisés dont l'équilibre est déjà ébranlé, dans l'espoir d'avoir une réponse amplifiée aux stimulations. Malheureusement, malgré beaucoup d'efforts, aucune lumière ne se dégage de tels travaux, car si pour ELCMQUIST (1957), SMYTHE et MOORE (1958), ainsi que ADIBI et coll. (1959), on accélère les processus d'hypertrophie compensatrice en injectant du sérum ou encore un homégénat de foie hépatectomisé, pour bien d'autres (KOHN, SAETREN), il n'est est rien, au contraire le sérum normal provoque une inhibition parfois importante.

Citons l'opinion émise par BEGG et STICH clôturant un débat sur ce sujet au Congrès du Cancer de 1958 : " il semble bien que le sérum de rat normal réduise le taux de mitoses après hépatectomie partielle, alors que le sérum de rat hépatectomisé ne provoque pas d'inhibition mais peut-être une stimulation".

C'est d'ailleurs la levée d'une inhibition, bien plus que l'apparition d'un facteur activateur qui est invoquée à l'heure actuelle pour expliquer le déclanchement des mitoses. A la suite de ses expériences en culture de tissus, GLINOS a été en 1952 l'un des premiers à adopter cette hypothèse, qu'il exprimait à l'époque d'une façon simple et séduisante : C'est le foie lui-même qui met son propre inhibiteur en circulation chez le rat normal ; lors-

qu'on enlève une partie du foie, on diminue la teneur du sang en cet inhibiteur et les phénomènes de prolifération commencent. Lorsque le foie a reconstitué sa masse, il produit et met en circulation la quantité de substance inhibitrice suffisante pour arrêter sa propre croissance.

Nous reviendrons plus loin sur les développements que GLINOS a donné par la suite à cette théorie.

Pour notre part, nous avons effectué de nombreux essais pour essayer de mettre en évidence un phénomène de ce type, nous n'avons jamais pu inhiber la régénération du foie par une simple injection de sérum de rat normal, et le sérum de rat hépatectomisé ne nous a pas permis non plus d'activer les processus d'une façon significative ; c'est à un résultat semblable qu'aboutit MOLIMARD en 1959. Une seule chose est certaine, c'est que en injectant des préparations diverses, on augmente encore la dispersion des résultats qui est déjà considérable, et que pour pouvoir tirer des conclusions, il faudrait mettre en expérience un nombre d'animaux beaucoup plus grand que celui utilisé habituellement par les divers auteurs.

Sur ce chapitre, nous nous rallierons à l'opinion prudente de TEIR et RAVANTI, qui ayant montré l'existence des facteurs de croissance hépatique chez le rat âgé de deux semaines, concluent que l'on ne peut affirmer la présence exclusive d'un activateur ou d'un inhibiteur. L'homéostasie hépatique est certainement le résultat de l'équilibre entre influence inhibitrice et activatrice , le terme d'influence étant pris au sens large du terme. Il est d'ailleurs certain que l'on n'a pas affaire à un seul système, mais à plusieurs situés à chaque étape de la division : déclanchement des synthèses aboutissant à l'hypertrophie cellulaire, puis déclanchement de la synthèse d'ADN; cette synthèse d'ADN pouvant aboutir soit à la constitution d'un noyau polyploïde, soit à la division nucléaire; la division nucléaire pouvant donner soit des cellules binucléees, soit deux cellules filles. Mais ces divers phénomènes peuvent trouver leur cause au sein de la cellule même.

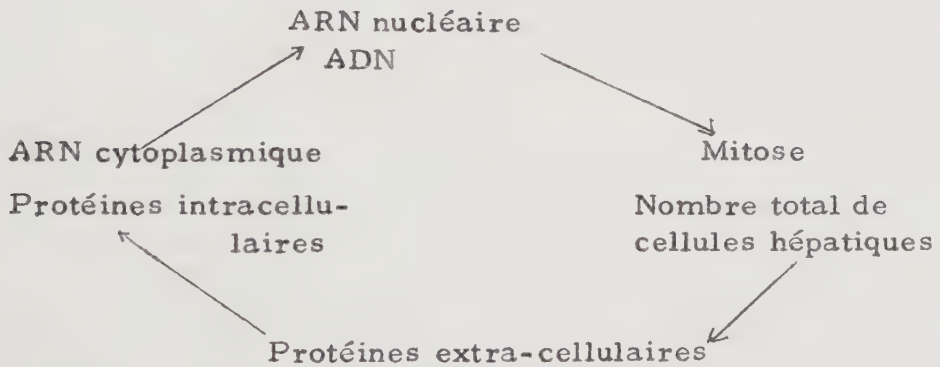
Les diverses préparations que l'on peut obtenir, contiennent les différentes catégories d'activateurs et d'inhibiteurs en proportions variables selon le temps écoulé depuis l'hépatectomie, les animaux et les techniques utilisées, leur injection à l'animal en expérience complète plus ou moins favorablement les quantités des diverses subtances actives qu'il secrète lui-même ; ceci explique certainement les contraditions et les incohérences que l'on rencontre dans la littérature. TEIR et coll. vont même jusqu'à penser que certains extraits hépatiques peuvent avoir une action toxique passagère, qui va provoquer un ralentissement de l'hypertrophie suivi d'un phénomène de réparation et qu' ainsi selon le temps après l'injection auquel on examine le sujet ayant reçu la préparation, on peut constater soit une inhibition, soit une activation qui n'ont en fait rien de spécifique.

Les travaux effectués avec des organes isolés ou en culture de tissus sont à cet égard beaucoup plus satisfaisants, car ils permettent une définition beaucoup plus précise des conditions d'expérience, et éliminent les réactions diverses de l'organisme vis-à-vis des produits injectés.

Nous citerons les travaux de OGAWA et NOWINSKI qui trouvent une stimulation des mitoses dans le rein en culture par action du sérum d'un rat en cours d'hypertrophie rénale, ceux de BARONE (1956) qui a montré que l'adjonction d'extrait de foie de rat en cours d'hypertrophie compensatrice permet la survie des explants hépatiques d'embryons de poulet. Ceux de l'équipe de MÜNICH ou WRBA poursuit l'étude d'une substance présente dans le sérum de rat ou de hamster hépatectomisé, laquelle favorise l'incorporation de ^{32}P dans les explants de foie embryonnaire. Enfin, ceux des chercheurs de l'Université d'OSAKA qui ont montré la présence dans diverses tumeurs et dans le foie de rat en cours d'hypertrophie d'une "oncotréphine" précipitable par le sulfate d'ammonium qui stimule la croissance de diverses souches cellulaires. Tous ces travaux tirent une grande valeur du fait que Y. CROISILLE a montré que les extraits de foie d'embryon de poulet ne suffisent pas à assurer la survie d'explants hépatiques embryonnaires en culture d'organe.

Nous ferons une place particulière aux expériences de GLINOS et GEY qui reprenant, en 1952, les anciens travaux d'AKAMATSU, concluent que si les cellules en culture poussent en présence de sérum de rat hépatectomisé et non en présence de sérum normal, cela ne démontre nullement la présence de stimuline dans le sérum d'hépatectomisé, mais celle d'inhibiteur dans le sérum normal.

Par la suite, GLINOS pense pouvoir localiser cet inhibiteur dans les protéines sériques, et plus spécialement au niveau de l'albumine. L'albumine étant fabriquée par le foie, son déficit va se faire sentir au niveau des structures cellulaires responsables de la synthèse, c'est-à-dire de celles contenant l'ARN cytoplasmique, lequel 30 minutes après hépatectomie présente déjà des signes d'activité ; cette activité va retentir sur l'ARN nucléaire, puis sur l'ADN dont la synthèse permettra l'augmentation du nombre de cellules jusqu'à ce que leur quantité soit suffisante pour que le niveau normal de l'inhibiteur en circulation soit atteint, s'intégrant ainsi, par une série d'interactions nucléocytoplasmiques rétrogrades, au contrôle homéostatique de la croissance du foie et du taux de protéines sériques dans un même système feed-back cyclique". Phrase quelque peu savante, qu'il explicite par le schéma suivant :



Il avance, entre autres, deux arguments frappants pour prouver le bienfondé de sa théorie :

D'une part, les plasmaphèrèses peuvent par simple privation de protéines sériques provoquer l'apparition de mitoses dans le foie ;

D'autre part, s'il "concentre" le sérum d'un rat en le privant d'eau, 3 jours avant de l'hépatectomiser, il diminue beaucoup l'hypertrophie compensatrice.

Cette théorie est actuellement la seule qui prétende expliquer l'hypertrophie compensatrice du foie et elle est en général acceptée. GLINOS a voulu d'autre part l'étendre à la croissance du foie depuis les stades embryonnaires jusqu'à l'état adulte. C'est pourquoi, nous avons voulu examiner si un tel schéma pouvait s'appliquer à nos Rats hépatectomisés.

Pour cela, nous avons prélevé le sang de certains rats normaux ou hépatectomisés, nous avons dosé les protéines sériques que nous avons fractionnées en globulines et albumines.

Les résultats sont réunis dans le tableau n° XXIX. Nous pouvons conclure :

1°/ Chez le rat normal, le taux des protéines totales varie beaucoup en fonction de l'âge, mais ces variations affectent uniquement les globulines, le taux d'albumine restant constant et égal à 35 g/ litre.

2°/ Après hépatectomie partielle, les protéines totales baissent relativement peu, la chute ne dépasse 10 p. 100 que dans les cas des prélèvements faits à la 36ème heure.

3°/ La chute porte surtout sur les albumines dont la teneur est encore normale à la 6ème heure, puis est comprise entre 90 et 80 pour cent de la valeur des témoins pour les prélèvements pratiqués ensuite.

4°/ Les globulines restent normales ou même sont augmentées, l'augmentation étant la règle à partir de la 48ème heure ; de sorte que le rapport albumines / globulines baisse assez régulièrement pendant les 8 premiers jours après l'hépatectomie.

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par CHANUTIN et

TABLEAU N° XXIX

EVOLUTION DES PROTEINES SERIQUES EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

	Nbre de Rats	protéines totales g/litre	albumines g/litre	globulines g/litre	alb/glob
Témoins :					
Vieux rats	6	72	35,5	36,5	0,97
Jeunes rats	6	63	35	27,1	1,32
hépatectomisés					
depuis : 6 h.	2	64	35	29	1,20
12 h.	2	58	32	26	1,23
18 h.	3	59,5	27,7	28,4	0,99
24 h.	4	61,5	30,2	31,4	0,96
36 h.	2	55	29	26,25	1,1
48 h.	2	61,5	31,1	30,4	1,02
72 h.	1	60	27,7	32,2	0,86
192 h.	3	66,5	29	37,5	0,77

TABLEAU N° XXX

VARIATIONS DU VOLUME SANGUIN EN FONCTION DU TEMPS APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE

Temps	Volume sanguin + total en ml	Volume sanguin pour 1000 g d'ADN hépatique
6 h.	12,5	6,25 ml
12 h.	10,7	5,6 ml
18 h.	11	6,15 ml
24 h.	12,5	6,8 ml
48 h.	11,5	6,0 ml
192 h.	10	4,3 ml
rat normal	10 - 12 ml	6 - 7 ml

coll. en 1938 et retrouvés par divers autres auteurs depuis.

Pour voir si à ce taux de protéines apparamment peu variable, ne correspondait pas une chute des quantités globales provenant d'une diminution du volume sanguin, nous avons fait des déterminations de volume sanguin chez quelques rats. Les chiffres sont rassemblés dans le tableau n° XXX. Le volume sanguin est rapporté à l'ADN présent dans le foie au moment de l'hépatectomie, on peut voir que cette relation est relativement constante, traduisant l'ajustement du volume sanguin et du poids du foie l'un à l'autre chez l'animal normal.

Nous pouvons d'abord faire les commentaires suivants de ces résultats :

1°/ La chute de l'albumine qui est d'après GLINOS le phénomène moteur, commence à la 12ème heure, elle est alors de 10 p. 100 et n'est intense qu'à partir de la 18ème heure où elle a atteint 20 p.100. C'est-à-dire que c'est un phénomène relativement tardif. Or, on a vu que, à la 6ème heure, la synthèse d'ARN cytoplasmique et nucléaire est déjà déclanchée ; GLINOS prétend même avoir décelé des modifications cellulaires caractéristiques 30 minutes après hépatectomie . Donc les synthèses caractéristiques de l'hypertrophie ont lieu même en présence de l'inhibiteur.

2°/ D'autre part, 8 jours après hépatectomie, alors que la vitesse de croissance du foie est nettement ralentie, et que les synthèses de certains constituants atteignent un plateau, voire comme c'est le cas pour l'ARN nucléaire, amorcent une baisse, la chute de concentration de l'albumine se produit encore et est toujours aussi intense. Il s'en suit que la "répression" de la croissance est parfaitement capable de se produire en présence d'un déficit d'albumine égal à celui qui, selon l'hypothèse de GLINOS, aurait suffi à provoquer la stimulation.

3°/ Ces déficits de protéines sont considérablement plus faibles que ceux réalisés par les expériences de plasmaphèrèse au cours desquelles,

il faut remplacer toutes les 12 heures 30 à 46 p. 100 de la masse sanguine totale de l'animal par une solution saline pour obtenir l'apparition de mitoses en nombre appréciable.

Ces considérations nous amènent à dénier aux albumines sériques un rôle moteur exclusif (direct ou par répression d'une inhibition) dans la croissance hépatique. D'ailleurs, au cours de la croissance du Rat normal, le taux d'albumine est fixé dans le sang très tôt, bien avant que le rat n'ait terminé son développement, et cela n'empêche pas le foie de continuer à croître.

x

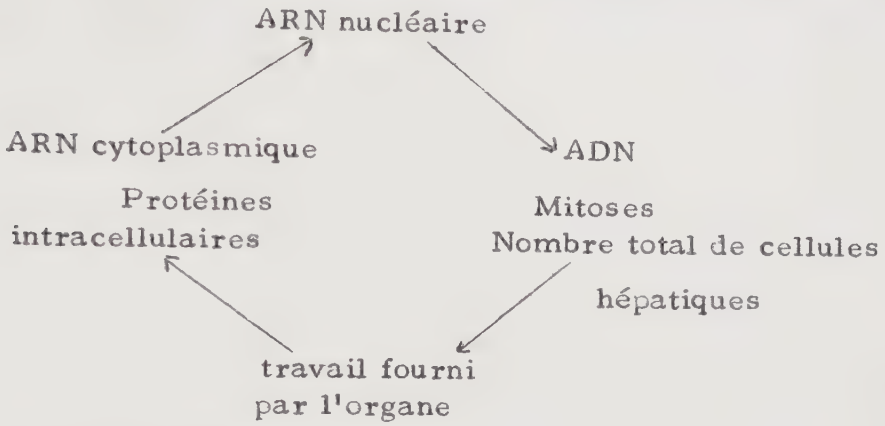
x x

Cependant, il serait faux de rejeter totalement l'idée qui est à la base du schéma de GLINOS. Ce qui est valable à coup sûr, c'est de dire que c'est en réalisant un fonctionnement hépatique exagéré que l'on provoque les phénomènes d'hypertrophie cellulaire puis d'hyperplasie. L'erreur consiste à limiter à la synthèse des protéines sériques les fonctions hépatiques capables de provoquer des mitoses.

Toute élévation du rythme d'une synthèse, toute augmentation d'un cycle catabolique ou d'un processus de détoxication nécessitera la multiplication des enzymes intéressées et aboutira à coup sûr à une stimulation des systèmes formateurs d'enzymes, c'est-à-dire à une synthèse d'ARN cytoplasmique. Si la stimulation est assez forte, cela mettra en mouvement, déclanchera la synthèse d'ARN nucléaire puis d'ADN . Ces processus seront entrainés avec d'autant plus de certitude que les fonctions auxquelles on s'adresse seront plus importantes ou seront plus nombreuses. L'hépatectomie partielle sollicitant l'ensemble des fonctions hépatiques, provoquera la réponse la plus rapide, les plasmaphèrèses parce que stimulant une fonction fondamentale du foie, pourront elles aussi, si elles sont massives, aboutir à une multiplication cellulaire. Mais bien d'autres exemples peuvent être cités dont le plus démonstratif est certainement celui de la lactation. Chez la rate, au cours de la lactation, le

foie s'hypertrophie et cette hypertrophie aboutit souvent à une synthèse d'ADN dont certains auteurs prétendent que la quantité peut doubler, cependant, l'allaitement n'entraîne jamais de chute des albumines sanguines.

Nous modifierons donc le schéma de GLINOS de la façon suivante :



Ce schéma s'applique vraisemblablement à tous les cas d'hypertrophie compensatrice, en particulier à celui du rein, alors que le schéma de GLINOS ne s'appliquait qu'au foie.

Ce schéma met nettement en évidence le rôle de l'ARN cytoplasmique dans l'homéostasie du foie chez l'adulte ; c'est lui qui apparaît comme la traduction biochimique quantitative du niveau fonctionnel et comme le point de départ des phénomènes qui aboutissent à l'hyperplasie.

Cette façon de voir permet de reconsidérer entièrement la question du déclanchement des divisions cellulaires. Il n'est plus besoin d'envisager une intervention humorale spécifique plus ou moins exogène.

Nous sommes ramenés à des transmissions d'informations à l'échelle intracellaire, au problème des interrelations entre cytoplasme et noyau, et enfin dans le noyau lui-même à la transmission des stimulations de l'ARN à l'ADN. C'est donc dans les cellules hépatiques elles-mêmes que les substances responsables des phénomènes de mitose doivent être cherchées, leur présence éventuelle dans le sang ne serait que le résultat d'une diffusion, voire d'une élimination.

D'autre part, c'est dans la mesure où cette augmentation de l'ARN cytoplasmique nous apparaît comme un phénomène caractéristique de l'hypertrophie compensatrice, que nous pourrons baser sur la répartition intracellulaire de l'ARN des distinctions fondamentales entre les différents types d'hyperplasie hépatique. Ces résultats font l'objet des pages qui suivent.

SIXIEME PARTIE

ETUDE DES RELATIONS ENTRE LES ACIDES RIBONUCLEIQUES CYTOPLASMIQUES ET NUCLEAIRES DANS LE TISSU HEPATIQUE EN VOIE DE CROISSANCE OU SOUMIS A DIVERSES CONDITIONS METABOLIQUES

Les recherches exposées dans les parties précédentes concernant l'hypertrophie compensatrice nous ont fourni des bases solides pour aborder l'étude d'autres types d'hyperplasie hépatique chez le rat.

Nous allons d'abord présenter les données biochimiques concernant le foie embryonnaire et le foie néoplasique que nous avons établies avec notre matériel. De nombreux travaux ont déjà été publiés sur ce sujet, mais nous disposions de deux éléments nouveaux.

1/ La méthode de J. CHAUVEAU livre des noyaux non contaminés par les structures cellulaires, comme c'est le cas pour les techniques utilisant des milieux de centrifugation isotoniques, ce qui nous permet d'obtenir pour certains constituants, en particulier pour l'ARN nucléaire, des valeurs qui sont certainement très représentatives de la réalité.

2/ Les biochimistes ayant abordé le problème de l'analyse des tumeurs hépatiques, ont utilisé un matériel très critiquable : beaucoup utilisent l'hépatome de Novikoff qui est devenu ces dernières années, une sorte d'animal de laboratoire, mais dont on n'est pas certain qu'il soit issu de cellules parenchymateuses ; les autres utilisent des tumeurs obtenues rapidement avec des cancérigènes puissant et qui sont accompagnées de toutes sortes de manifestation de toxicité. Les longues et difficiles études entreprises dans notre centre sous la direction de E. LE BRETON nous permettent actuellement de disposer de nodules dans lesquels le processus de cancérisation est libéré de tout phénomène parasite, stéatose ou cirrhose. Les résultats obtenus sur ce matériel nous permettent de saisir les modifications apportées uniquement par le cancer.

Nous allons ensuite tenter l'essai d'une classification biochimique de ces phénomènes, susceptible d'en éclairer la signification.

Cet essai de classification biochimique sera basé sur les éléments qui nous sont apparus les plus représentatifs de la croissance normale du foie adulte, c'est-à-dire sur les acides ribonucléiques, et leur distribution intracellulaire entre cytoplasme et noyau.

Cette classification établie pour les hyperplasies hépatiques, nous essayerons de l'élargir à divers états métaboliques du foie en y incorporant soit les résultats que nous avons obtenus par traitement à la cortisone, résultats exposés ci-dessus, soit les valeurs publiées pour le foie de Rats soumis à divers types de jeûne.

CHAPITRE I

DONNEES EXPERIMENTALES CONCERNANT LE FOIE EMBRYONNAIRE ET NEOPLASIQUE

I - Données expérimentales concernant les foies embryonnaires

Nous avons prélevé le foie de rats à la fin du développement embryonnaire, au moment de la parturition, de façon à avoir avec une seule portée de petits une quantité de tissu suffisante pour pouvoir réaliser l'isolement des noyaux et l'analyse de l'organe.

Les résultats sont reportés sur le tableau XXXII, où figurent également les données similaires du foie normal.

Il ressort de leur examen, les faits suivants :

1/ La concentration en ADN par g de foie frais est très augmentée : elle varie de 412 à 588 µg de P, ce qui est le double ou le triple de la valeur normale.

2°/ L'ARN total

a) La teneur en ARN par g de foie frais est ici aussi augmentée : elle est de 815 à 950 µg de P au lieu de 575 chez le normal.

b) Il s'en suit que si l'ARN est rapporté non plus au poids frais, mais à l'ADN, c'est-à-dire si l'on calcule les teneurs par cellule, le rapport qui varie de 2,5 à 3,5 dans le foie normal est ici compris entre 1,58 et 2,15, c'est-à-dire qu'il a une valeur environ moitié de la valeur normale.

TABLEAU XXXII

ANALYSE DES FOIES EMBRYONNAIRES

N°des Portées	ADN µg/g	ARN		PL		Noyaux	
		conc. µg/g	ARN/ADN	conc. µg/g	PL/ADN	P.ARN / P. ADN	PL / P.ADN
213	420	855	2,0	915	2,2	0,17	0,09
216	590	925	1,6	740	1,3	0,19	0,10
212	460	900	2,0	815	1,8	0,2	0,12
215	440	925	2,1	780	1,8	0,27	0,2
211	410	810	2,0	645	1,6	0,33	0,21
214	415	395	2,15	770	1,85	0,34	0,24
217	515	950	1,85	1030	2,0	-	-
Moyenne	465	895	1,95	815	1,80	0,185 0,31	0,1 0,22
Normal	180	575	2,5-3,5	1250	6-7	0,18	0,1

3°/ Les phospholipides

a) par gramme de foie frais, le rat normal à 1250 µg de P. Lipidique, ces valeurs sont nettement plus basses chez l'embryon et comprises entre 646 et 1030 µgde P.

b) La concentration par rapport à l'ADN montre un véritable effondrement de cette teneur = le rapport n'est que de 2 au lieu de 6,5.

Les chutes des rapports des constituants cytoplasmiques à l'ADN traduisent un fait connu depuis fort longtemps : dans les cellules embryonnaires, le noyau occupe une place beaucoup plus importante que dans les cellules normales, et le rapport nucléo-cytoplasmique y est beaucoup plus élevé.

4°/ Composition des noyaux

Les noyaux se classent dès l'abord en deux groupes distincts, entre lesquels nous n'avons pas voulu établir de moyenne. Dans le tableau, nous avons classé les animaux par valeur croissante, nous voyons une coupure nette entre les trois premières portées pour lesquelles, les teneurs en ARN et PL sont normales, et les trois dernières où ARN et PL sont augmentées. Il est remarquable de voir que les teneurs s'ordonnent pour les deux constituants et que les augmentations sont parallèles.

Il est vraisemblable que ces deux groupes correspondent à des différences dans le stade du développement de l'organe chez les embryons. Ce sont des études que nous reprendrons par la suite.

II- Données expérimentales concernant les foies néoplasiques

Les tumeurs ont été obtenues en ajoutant du p-aminodiméthylazobenzène au régime des animaux, carcinogène hépatique classiquement utilisé (régime X_3, voir page 23).

Le choix des tumeurs destinées à une analyse pose au biochimiste des problèmes difficiles à résoudre, il faut éviter trois écueils :

a) Bien des tumeurs sont hétérogènes, avec des zones de croissance active, et des zones de stéatose, certaines sont infiltrées d'épanchements sanguins ou séreux, de sorte que les cellules tumorales ne constituent en définitive qu'une proportion assez faible de la masse totale. Ces aspects qui ne gênent en rien l'observation microscopique dans laquelle on peut examiner séparément chaque territoire, voire chaque travée cellulaire, sont absolument prohibitifs pour une analyse , qui donne une valeur moyenne de l'ensemble alors qu'on veut atteindre la constitution du parenchyme.

b) Dès que les tumeurs ont atteint un certain volume, apparaissent des phénomènes de nécrose : la vascularisation ne suit en général pas la prolifération cellulaire, et les éléments situés au centre des nodules, privés de nutriments et d'oxygène, dégénèrent lentement. Ceci impose de n'opérer que sur des nodules de petite taille, et d'en éliminer le centre. Bien souvent, ceci conduit à utiliser plusieurs tumeurs afin de pouvoir réunir du tissu tumoral en quantité suffisante.

c/ Enfin, lorsque l'on a affaire à des cancers évolués (ce qui n'est pas toujours synonyme de grande taille), on a toujours une dédifférenciation qui fait perdre aux cellules leurs caractères spécifiques et les transforme en une autre espèce cellulaire. Parfois, il est même difficile de préciser quel est le type de cellules hépatiques ayant donné naissance à la tumeur. Pour que les comparaisons que nous voulons établir gardent tout leur sens, il faut opérer sur des tissus qui sont à coup sûr constitués par des hépatocytes, c'est-à-dire dont les cellules n'ont pas encore perdu leur caractère spécifique, c'est un stad

TABLEAU XXXIII

ANALYSE DES TUMEURS HEPATIQUES

N° de la Tumeur	ADN µgP/g	ARN		PL		Noyaux	
		conc. µgP/g	P.ARN / P. ADN	conc µgP/g	P.L. / P.ADN	P.ARN / P.ADN	P.L / P.ADN
205	290	760	2,6	930	3,2	-	-
206	205	575	2,8	976	4,7	0,24	0,13
207	275	715	2,6	1000	3,7	0,21	-
208	320	730	2,3	955	3	0,27	0,18
209	255	695	2,7	850	3,3	0,23	0,14
210	265	690	2,6	945	3,6	0,29	-
218	150	405	2,7	820	5,5	0,24	0,19
219	290	855	3	1210	4,2	0,25	0,12
220	195	590	3	1160	6	0,28	0,16
221	220	765	3,5	1060	4,9	0,3	0,14
223	200	695	3,5	1174	5,8	0,29	0;13
Moyenne	240	680	2,85	1000	4,35	0,26	0,14
Normal	180	575	2,5-3,5	1250	6-7	0,18	0,1

difficile à isoler qui représente la minorité des tumeurs obtenues.

Il est heureusement facile d'évaluer en première approximation l'état d'évolution d'une tumeur, sans attendre le diagnostic histologique qui demande plusieurs jours. En effet, les tumeurs constituées par des hépatocytes ont toutes gardé la couleur caractéristique du foie normal, alors que les tissus dédifférenciés sont blancs ou crémeux. Nous pouvons donc au départ choisir les nodules tumoraux à prélever.

Les résultats sont rassemblés sur le tableau n°XXXIII. Nous pouvons voir que malgré les précautions prises, nous avons une assez grande dispersion des résultats. La tumeur n° 218 était très stéatosique, c'est-à-dire contenait un pourcentage élevé de lipides, ce qui explique les basses concentrations des autres constituants par rapport au gramme de tissu tumoral.

Nous pouvons conclure de l'examen des autres tumeurs :

1°) L'ADN est soit normal, soit augmenté.

2°) L'ARN varie dans les mêmes proportions que l'ADN de sorte que le rapport ARN/ADN reste compris dans les limites normales.

3°) Les phospholipides sont abaissés aussi bien par rapport au poids que par rapport à l'ADN.

4°) Les noyaux montrent tous une augmentation de concentration, aussi bien en ARN qu'en phospholipides.

III- Comparaison des trois types d'hyperplasie entre elles

Pour faciliter la comparaison des résultats, nous avons réuni en un unique tableau n° XXXIV, les moyennes des résultats concernant les foies embryonnaires, les tumeurs hépatiques et les foies prélevés 48 heures après hépatectomie partielle, c'est-à-dire ayant subi l'hypertrophie compensatrice.

L'examen des chiffres de ce tableau montre que :

1°/ La concentration par gramme de tissu de l'ADN qui reste normale dans la phase mitotique de la régénération, est augmentée dans les 2autres cas d'hyperplasie, le tissu néoplasique étant beaucoup moins riche que

TABLEAU XXXIV

MODIFICATION DE LA CONSTITUTION DU TISSU HEPATIQUE EN FONCTION DE DIVERS ETATS PHYSIOPATHOLOGIQUES

	ADN µgP/g	ARN total		PL		Noyaux	
		conc. µgP/g	P.ARN / P.ADN	conc. µgP/g	P.L. / P.ADN	P.ARN / P. ADN	P.L. / P.ADN
Normal	180	575	2,5-3,5	1250	6 à7	0,16-0,21	0,1
Hépatectomie 36 à 48 h.	180	835	4,6	1250	6,65	0,27	0,16
Foie embryonnaire	450	860	2	730	1,75	0,19-0,31	0,10-0,2
Hépatome différencié	267	695	2,6	950	3,6	0,25	0,13
Traitement par Cortisone forte dose	140	605	4,3	910	6,5	0,19	0,1
Traitement par cortisone forte dose+hépatectomie 48 heures	105	720	6,8	1240	11,85	0,27	0,14

le foie embryonnaire, qu'il s'agisse de l'un ou l'autre des deux groupes d'embryons(facteurs de multiplication 1,5 pour le premier et 2,3 à 2,7 pour le 2ème groupe). Ceci traduit le fait que les cellules embyonnaires ont un volume très réduit par rapport à celui des cellules du foie en régénération, le volume des cellules néoplasiques étant intermédiaire.

2°/ Les 3 types de tissus, sièges de multiplication cellulaire sont plus riches que le foie normal en ARN par gramme; l'ordre de classement par valeur croissante étant ici : tumeur, foie en régénération et foie embryonnaire.

3°/ Contrairement à ce que nous avions constaté dans le foie en hypertrophie compensatrice, on constate une chute de la concentration du tissu en phospholipides -PL -dans les 2 autres types d'hyperplasie.

4°/ Si on considère non les concentrations par gramme de tissu mais les teneurs en ARN et PL par cellule, on constate que si dans le foie en régénération, ces teneurs sont égales ou supérieures à celles trouvées dans les cellules normales, par contre dans le foie embryonnaire ou le tissu néoplasique, les cellules ont une teneur nettement inférieure à la normale pour l'ARN et très inférieure pour les PL (-50 p. 100 pour les cellules néoplasiques et -25 p. 100 pour les cellules embryonnaires).

5°/ Examinant d'autre part, pour les noyaux, les rapports P.ARN et P.PL , on constate 2 faits:

P.ADN P.ADN

a) dans tous les cas, il y a parallélisme entre l'évolution des teneurs en ces 2 constituants lorsque l'on passe du tissu normal aux tissus hyperplasiques.

b) Il y a augmentation des teneurs du noyau dans le cas des foies en hyperplasie : régénération ou néoplasique, cette augmentation est particulièrement importante dans les foies embryonnaires du groupe 1.

c) Fait curieux, les 2 rapports restent normaux dans le cas du

groupe 2 des foies embryonnaires. On ne peut actuellement que constater le fait que ne saurait expliquer un dosage aberrant puisque le parallélisme entre les 2 rapports constaté pour tous les foies hyperplasiques se retrouve dans le cas des foies de ces 3 portées d'embryons du groupe 2.

Nous allons discuter de l'intérêt de ces résultats dans le chapitre II.

CHAPITRE II

L'ensemble de nos résultats expérimentaux sur l'hypertrophie compensatrice du foie, nous a conduit à considérer que les phénomènes importants au point de vue fonctionnel sont représentés par l'augmentation simultanée des teneurs en ARN cytoplasmique et en ARN nucléaire des cellules (l'ARN étant toujours exprimé par le P).

L'étude des foies en voie de croissance embryonnaire ou néoplasique a renforcé l'intérêt de cette constatation, et nous permet d'attribuer à cette répartition intracellulaire des ARN, une signification profonde. Nous avons affaire à des données caractéristiques dont les variations nous permettent, pensons-nous, d'établir une distinction biochimique fondamentale entre les différents types d'hyperplasie.

La répartition des ARN au sein de la cellule nous est fournie par le calcul des rapports $\frac{\text{ARN cyt.}}{\text{ADN}}$ et $\frac{\text{ARN nucl.}}{\text{ADN}}$.

Pour rendre les variations de ces rapports aisément perceptibles, nous avons adopté une représentation graphique simple, sur laquelle nous avons basé une classification des hyperplasies hépatiques, que nous avons étendu ensuite à divers états physiopathologiques des cellules hépatiques.

1°/ Représentation graphique de la répartition intracellulaire d'ARN.

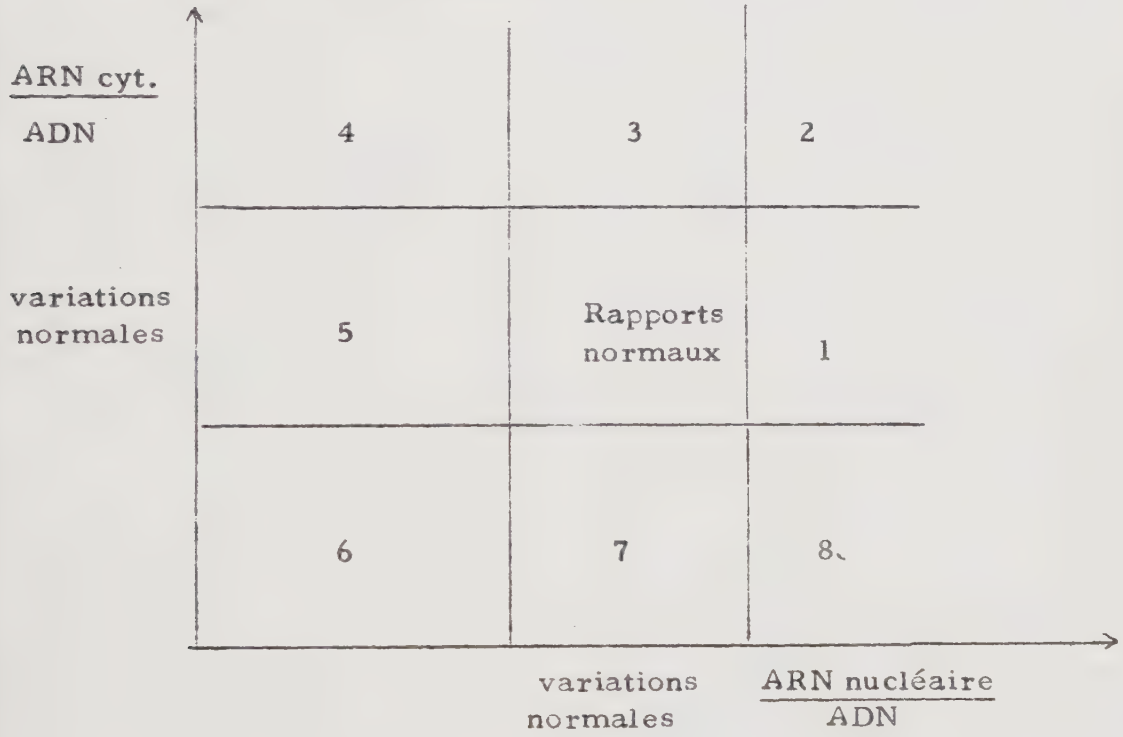
Chez le rat normal les rapports $\frac{\text{ARN}}{\text{ADN}}$ varient dans des limites assez strictes :

- 2,5 à 3,5 pour le cytoplasme
- 0,15 à 0,21 pour le noyau

Si l'on porte sur l'axe des ordonnées les valeurs du rapport $\frac{\text{ARN cyt.}}{\text{ADN}}$, on peut définir une zone limitée par deux droites perpendiculaires à l'axe des y aux points 2,5 et 3,5; à l'intérieur de cette zone figureront tous les animaux ayant un rapport $\frac{\text{ARN cyt.}}{\text{ADN}}$ normal et au-dessus ou au dessous les rapports supérieurs ou inférieurs à la normale.

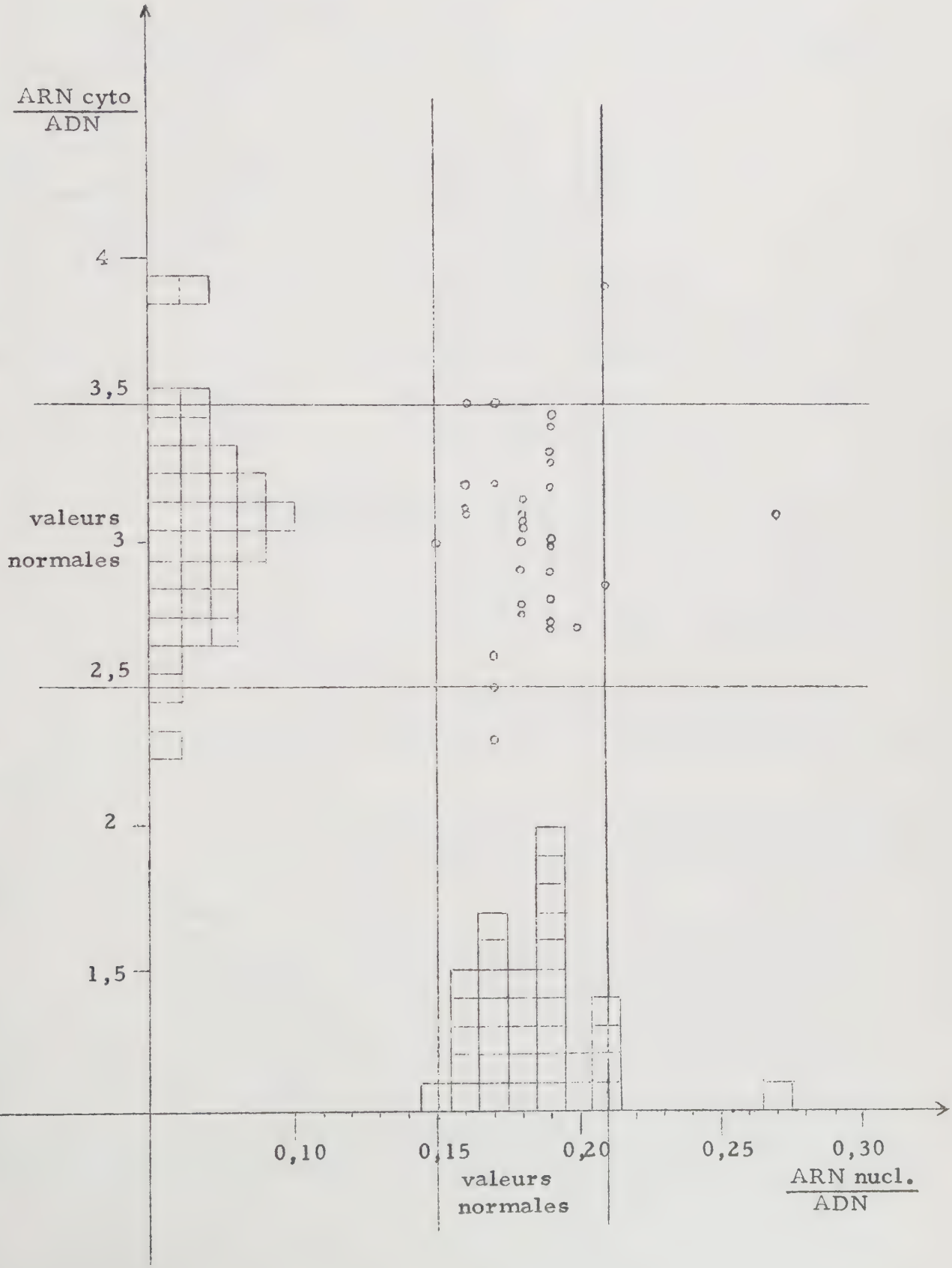
De même, si l'on porte en abscisses le rapport $\frac{\text{ARN nucl.}}{\text{ADN}}$, on peut définir une zone limitée par deux droites perpendiculaires à l'axe des x aux points 0,15 à 0,21, à l'intérieur de laquelle seront représentés tous les animaux ayant un rapport $\frac{\text{ARN nucléaire}}{\text{ADN}}$ normal.

Ce qui nous donne le schéma suivant :



Il s'en suit que l'ensemble des points représententant les animaux normaux seront situés à l'intérieur du rectangle défini par l'intersection des quatre droites, limites des zones normales.

REPARTITION DES RAPPORTS DES FOIES NORMAUX



Si l'un des rapports est perturbé, les points seront situés hors du rectangle, et groupésdans l'une des 8 zones définies par l'intersection des droites et caractéristiques des valeurs normales ou modifiées de l'un ou l'autre des 2 rapports :

zone 1) ARN cyt. normal	ARN nucléaire augmenté
zone 2) ARN cyt. augmenté	ARN nucléaire augmenté
zonz 3) ARN cyt. augmenté	ARN nucléaire normal
zone 4) ARN cyt. augmenté	ARN nucléaire abaissé
zone 5) ARN cyt. normal	ARN nucléaire abaissé
zone 6) ARN cyt. abaissé	ARN nucléaire abaissé
zone 7) ARN cyt. abaissé	ARN nucléaire normal
zone 8) ARN cyt. abaissé	ARN nucléaire augmenté.

2°/ Classification des foies hyperplasiques

a) Nous avons réuni en une série de graphiques les modifications de ces 2 rapports qui surviennent au cours de l'hypertrophie compensatrice , on voit que les deux rapports augmentant simultanément tous les points se placent dans la zone 2.

b) Les foies embryonnaires se groupent dans la zone n° 8, il y a augmentation de l'ARN nucléaire et diminution de l'ARN cytoplasmique.

c) Dans le cas des foies néoplasiques où l'on observe une augmentation de l'ARN nucléaire sans variation de l'ARN cytoplasmique ; les points sont situés dans la zone 1 .

3°/ Facteurs modifiant les conditions métaboliques du foie

Nous avons examiné à quelle zone appartiennent les foies des animaux ayant subi soit un anabolisme ou un catabolisme protéique exagéré soit même un jeûne total prolongé.

Pour le premier cas, nous utilisons les valeurs expérimentales que nous avons obtenues en traitant nos animaux par de fortes doses de cortisone.

Dans les autres cas, nous empruntons les chiffres à un travail publié par Y. MOULÉ

a) Anabolisme hépatique augmenté : TREMOLIERES a établi que la cortisone administrée à fortes doses au rat, provoque des phénomènes de catabolisme au niveau des masses musculaires, et d'anabolisme au niveau du foie.

Nous avons donné dans la 4ème partie de ce mémoire, les valeurs expérimentales auxquelles un tel traitement conduit dans le cas du foie.

Nous voyons que les rapports ARN cyt./ADN sont augmentés, alors que les teneurs en ARN du noyau restent normales. C'est donc dans la zone 3 située au-dessus de la zone normale que doivent se situer ces foies.

Rappelons les résultats obtenus après hépatectomie. Il en résulte que la cortisone ne modifie pas la zone où se groupent les foies des animaux en cours d'hypertrophie, ce qui rend évident le fait que c'est sur une étape postérieure aux synthèses d'ARN que la cortisone agit.

b) Catabolisme protéique

Dans un travail publié en 1959, Y. MOULÉ montre que le jeûne protéique (régime protéinoprive, analogue à X_o mais dépourvu de caséine), provoque dans le foie une chute de l'ARN cytoplasmique sans pour autant diminuer l'ARN nucléaire. Les valeurs de cet auteur viendraient se placer dans la zone n°7 qui est en quelque sorte à l'opposé de celle de la cortisone.

c) Jeûne total. Dans ce même travail, Y. MOULÉ montre que chez des rats soumis à une diète hydrique jusqu'à la période prémortelle (28 jours environ), le foie présente une baisse de l'ARN nucléaire associée à celle de l'ARN cytoplasmique. C'est donc dans la zone 6 que nous devons faire figurer le foie de ces rats.

4°/ Conclusions

L'examen de la figure 38b met en évidence que les concentrations dans le cytoplasme, d'une part, dans le noyau d'autre part de l'ARN sont caractéristiques des divers états d'activité des cellules hépatiques.

a) Tous les foies qui sont le siège d'une prolifération cellulaire se placent dans les zones 2, 1, 8 situées dans la partie droite du graphique, tous sont donc caractérisés par un ARN nucléaire élevé mais les 3 types d'hyperplasie diffèrent quant à la valeur de l'ARN cytoplasmique.

Seules les cellules du foie en hypertrophie compensatrice dans lesquelles les mitoses sont induites par un excès du niveau de travail des cellules, comportent une augmentation simultanée de l'ARN cytoplasmique. Cette augmentation est liée aux synthèses protéiques que commandent les concentrations cellulaires élevées de tous les systèmes enzymatiques fonctionnels.

Dans le cas du foie embryonnaire au contraire, on sait que certains systèmes fonctionnels ne se sont pas encore manifestés, on constate que l'ARN cytoplasmique est inférieur à la normale, de telle sorte que le rapport par cellule $\frac{\text{ARN nucl.}}{\text{ARN cyt.}}$ est nettement supérieur à la normale).

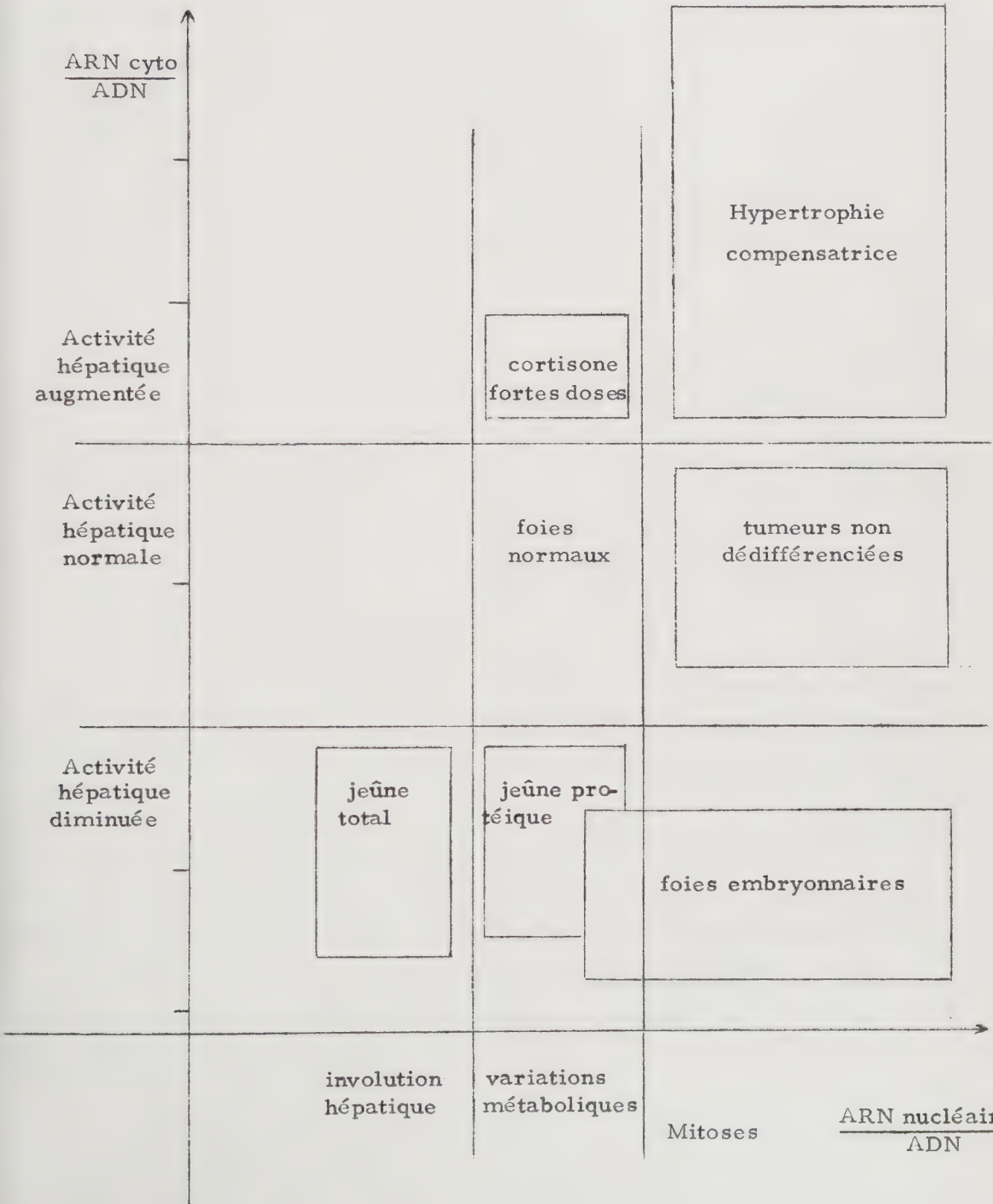
Enfin, en ce qui concerne les tumeurs, dont les cellules sont encore nettement différenciées, l'ARN cytoplasmique garde une valeur normale; ici, l'augmentation des constituants cytoplasmiques n'est pas liée à celle de l'ARN nucléaire et à la duplication de l'ADN.

b) Dans la partie médiane du graphique, se situent, comme il était logique de s'y attendre, les foies où se passent les phénomènes métaboliques réversibles; ces phénomènes affectent uniquement le cytoplasme sans retentissement sur la composition, sur le fonctionnement du noyau.

Nous avons une augmentation de la teneur en ARN du cytoplasme dans les cellules des foies de Rats ayant reçu la cortisone, en raison de l'anabolisme protéique. Inversement, on constate une chute de cet ARN cytoplasmique lorsque l'animal est dans des conditions nutritives où le catabolisme protéique hépatique l'emporte sur l'anabolisme(jeûne protéique).

c) Enfin, lorsque les conditions auxquelles on soumet l'animal entraînent une involution hépatique, on a non seulement une baisse de l'ARN cytoplasmique, mais elle s'accompagne d'une chute de l'ARN nucléaire :

CLASSEMENT DES DIVERS ETATS PHYSIOPATHOLOGIQUES
AFFECTANT LE FOIE D'APRES LA REPARTITION DE L'ARN



c'est le cas du jeûne poussé jusquà la période prémortelle-zone 6.

Nous avons, en somme pu rassembler des recherches concernant des conditions expérimentales assez variées pour que sur les 8 zones entourant la zone normale 6 se trouvent représentées. Cependant les zones 4 et 5 restent actuellement purement hypothétiques et à priori, il nous apparaît que les états susceptibles d'abaisser le niveau de l'ARN nucléaire doivent à fortiori comporter la chute de concentration de l'ARN cytoplasmique. Peut-être les recherches en cours nous permettront-elles de l'affirmer.

x

x x

Nous ne saurions nous étendre ici sur la signification et les hypothèses de travail que suggèrent ces résultats. Il apparaît cependant que la signification d'une augmentation de l'ARN nucléaire par rapport à l'ADN global est simple, elle est toujours contemporaine de mitoses. Sa chute ne s'observe que dans la période prémortelle du jeûne où le foie est en involution, nous pensons intéressant d'examiner si l'apparition de cette chute n'est pas significative de l'irréversibilité des phénomènes.

D'autre part, si les variations de l'ARN cytoplasmique global reflètent l'intensité des synthèses protéiques, le comportement du rapport $\frac{\text{ARN cyto.}}{\text{ADN}}$ dans les différents types de multiplication cellulaire, son indépendance d'avec les variations de l'ARN nucléaire montre qu'il faut distinguer les fractions cytoplasmiques d'ARN qui, selon leur localisation ont des fonctions physiologiques différentes (Systèmes formateurs d'Enzymes, systèmes synthétisant les protéines plasmatiques ou tissulaires etc.) ; nous pensons que le marquage isotopique des ARN nucléaire et cytoplasmique permettra de saisir les fractions de celui-ci en rapport métabolique et fonctionnel avec l'augmentation de l'ARN nucléaire au cours des mitoses.

Il apparaît déjà un fait intéressant, c'est que la cortisone conduit à l'augmentation de l'ARN cytoplasmique global sans modifier le nucléaire.

Relevons enfin pour terminer,qu'en ce qui concerne la cellule hépatique cancéreuse, nous apportons une donnée nouvelle et significative : l'indépendance entre la dédifférentiation et la cancérisation. Le caractère cancéreux des nodules étudiés est hors de doute, cependant les cellules ont conservé et leur caractère d'hépatocyte et leur teneur normale en ARN cytoplasmique.

Donc, dans le cas du foie, il y a indépendance entre les phénomènes responsables de la cancérisation et ceux responsables de la dédifférentiation. Les premiers évoluent très lentement, leur mise en évidence est difficile car tout facteur qui en accélère la vitesse, surajoutera des modifications cellulaires- dont la dédifférentiation est un exemple-à celles liées à la cancérisation et dont la seule manifestation indiscutable est une multiplication cellulaire caractéristique.

CONCLUSIONS GENERALES

Dans ce mémoire, nous avons exposé deux types de recherches distinctes, celles qui concernent le phénomène de l'hypertrophie compensatrice du foie chez le rat, puis celles dans lesquelles, nous avons essayé de dégager les caractéristiques du tissu hépatique chez cette espèce en fonction soit du processus de croissance dont il est le siège, soit du type de métabolisme protéique auquel il est soumis.

+

\+ +

En ce qui concerne l'hypertrophie compensatrice, nous avons adopté des conditions expérimentales strictes qui nous permettent de suivre l'évolution des constituants principaux au cours du processus, l'analyse des lobes prélevés sur chaque animal servant à établir les quantités de ces divers constituants présentes au temps zéro dans les lobes laissés in situ.

Pour chaque constituant, nous avons envisagé trois façons d'exprimer les résultats : les variations de concentration, les variations de composition par cellule (représentées par les variations du rapport constituant /ADN), enfin les synthèses nettes, mesurées par l'augmentation p. 100 de la quantité de ce constituant présente dans les lobes demeurés "in situ" lors de l'hépatectomie.

I - DONNEES EXPERIMENTALES SUR L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

L'ensemble des résultats expérimentaux concernant l'évolution du foie durant les 16 premiers jours qui suivent l'hépatectomie partielle peut se résumer ainsi :

1°/ L'augmentation du poids du foie en fonction du temps :

La courbe d'augmentation p. 100 du poids en fonction du temps traduit la croissance globale de l'organe. C'est la résultante de 2 phénomènes distincts, d'une part l'hypertrophie cellulaire, provoquée par le niveau métabolique plus élevé de chaque cellule, d'autre part l'hyperplasie, processus de réparation tissulaire proprement dit dont les mitoses sont le témoin.

A- L'augmentation du poids de l'organe commence à partir du temps t'_o = 6 heures après l'ablation, et nous avons établi que dès cet instant, elle obéit à une loi mathématique simple. Le poids P de l'organe un temps t après l'ablation peut être représenté en fonction du temps par une relation de la forme :

$$\frac{P - P_o}{P_o} = \frac{t}{t'_o}$$

P_o étant le poids du foie au temps t_o

Il s'en suit que l'évolution en fonction du temps de l'augmentation de poids du foie, rapportée en p. 100 du poids initial, peut être représentée par une droite lorsque le temps est exprimé en logarithmes. Cette droite peut être exactement définie par la formule :

$$\Delta P_{p.\ 100} = \frac{P - P_o}{P} \times 100 = 105 \log \frac{t - t_o}{6} - 16.$$

Ce n'est que vers le 16ème jour qu'il y a diminution de la pente de la droite.

B- Nous avons calculé le coefficient d'intensité de la croissance pondérale défini par G. TEISSIER ($\frac{dp}{dt} = \mu p$) en fonction du temps ; la courbe montre la chute progressive des synthèses globales en fonction du temps. Nous

avons discuté la signification de cette courbe. Nos expériences montrent que la croissance pondérale des lobes hépatiques dure un temps plus long après l'intervention que ne l'avaient avancé les auteurs ayant étudié le phénomène.

C- La reconstitution du foie n'est jamais totale, même un long temps après hépatectomie (4 mois 1/2) alors que tout phénomène de croissance a cessé, le rapport $\frac{\text{poids du foie}}{\text{poids du corps}} \times 100$ n'est que de 2,5 au lieu de 2,9 pour l'adulte normal. C'est à cette quantité de tissu hépatique qui n'est pas reconstituée, que nous proposons de réserver le terme de "parenchyme de luxe".

2°/ Synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

Cette synthèse est le témoin de la multiplication cellulaire, elle précède la mitose (fin de l'interphase et prophase). L'augmentation de l'ADN permet de suivre biochimiquement l'hyperplasie, la reconstitution du tissu hépatique dont les lobes restant sont le siège. On le dose sur le tissu total.

Nous montrons que la courbe qui exprime les augmentations de l'ADN est nettement différente de celle des augmentations du poids. Le temps étant exprimé en logarithmes, c'est une courbe en S qui est caractéristique :

A - Elle présente un " temps de latence". La synthèse de l'ADN ne se déclanche qu'après 18 heures - 12 heures plus tard que l'augmentation du poids du foie. Si on exprime l'ADN par son phosphore, la concentration par g de foie frais passe de 180 µg à 150 µg à la 18ème heure. Cette chute traduit la synthèse des autres constituants hépatiques, l'hypertrophie des cellules précédant l'hyperplasie.

B- A partir de la 24ème heure, la courbe est une droite de pente rapide. Le doublement de l'ADN de l'organe(augmentation de 100 p. 100) est atteint peu après la 48ème heure.

C- A partir de la 96ème heure, on a un fléchissement progressif de la vitesse de la synthèse.

3°/ Augmentation de l'acide ribonucléique (ARN)

L'acide ribonucléique est localisé dans les noyaux- suc nucléa

et nucléoles - et dans le cytoplasme, au niveau des membranes mitochondriales et,surtout dans les microsomes. Dans le foie normal, l'ARN des noyaux représente moins de 6 p. 100 du total. Les variations de ce constituant traduisent les niveaux d'activité métabolique des cellules et dans une mesure quantitativement moindre, certains stades de la multiplication cellulaire. En effet, si l'évolution de l'ARN nucléaire au cours des mitoses est un phénomène important, son retentissement sur les variations de l'ARN total reste discret.

La courbe qui représente la synthèse de ce constituant est une courbe en S qui se distingue de celle traduisant la synthèse de l'ADN :

A - son temps de latence est plus court, le démarrage a lieu dès la 12ème heure, la synthèse nette est alors suffisante pour se traduire par une augmentation de concentration.

B- la pente de la droite est analogue à celle de l'ADN ; mais le fléchissement de l'intensité de la synthèse se fait plus tard, le 8ème jour au lieu du 4ème.

C- nos courbes mettent en évidence un parallélisme des augmentations de ces 2 constituants, la synthèse de l'acide ribonucléique précède celle du désoxy et ainsi que nous le développons dans ce mémoire, la conditionne vraisemblablement.

4°/ Evolution de l'azote total

A) La constance du rapport $\frac{\text{N protéique}}{\text{N total}}$ nous autorise à considérer l'azote total comme étant l'expression de la synthèse protéique dans l'organe en reconstitution. Cette synthèse est de signification non univoque. En effet, au départ, le foie contient des protéines dites de réserve à côté des nombreuses protéines-enzymes ; à la suite de l'ablation, il doit y avoir des modifications dans les rapports entre ces 2 grands types de protéines, qu'une courbe d'évolution de l'azote total ne saurait traduire.

B) Nos expériences montrent qu'au cours des premières heures, il y a chute de la concentration en azote par g de poids frais ; puis cette concen-

tration revient à la normale. Au moment où l'augmentation de protéines a lieu, celle de l'ARN est déjà nette, constatation en accord avec le rôle des microsomes dans la synthèse protéique.

C) Nous mettons en évidence la similitude qui existe entre les courbes traduisant l'évolution de l'azote et de l'ADN. Nous discutons ces faits, qui nous semblent résulter de la dépendance de ces deux composés vis-à-vis de l'ARN.

5°/ Evolution des Phospholipides

Elle présente un caractère tout à fait remarquable : c'est l'élément qui manifeste la synthèse la plus précoce.

A/ Dès la 6ème heure , après hépatectomie, son augmentation est significative, sa concentration passe de 1200µg de P à 1500µg par g de foie frais(+ 25 p. 100).

A la 12ème heure, c'est encore le composé dont la synthèse est la plus active.

B/ Par la suite, l'évolution suit celle du poids.

C/ Selon nous, cette augmentation précoce traduirait des modifications au niveau des membranes cellulaires dont les phospholipides sont des constituants importants quantitativement et fonctionnellement. Cependant, ces modifications ne sont pas indispensables à l'hypertrophie compensatrice, car la surrénalectomie peut les faire disparaître tout en respectant l'essentiel des phénomènes de multiplication cellulaire.

6°/Dans le chapitre qui suit, nous exposons nos résultats concernant l'évolution de constitution des noyaux .

Les noyaux d'une partie aliquote de l'organe sont recueillis par centrifugation dans le saccharose 2,2 M. La technique utilisée les livre exempts de toute structure contaminante.

Sur ces noyaux"purs", on a déterminé les variations du P. Lipidique et de l'ARN par rapport à l'ADN pris comme représentant significatif.

A/ La teneur en phospholipides est très faible et relativement constante, le rapport $\frac{PL}{P.ADN}$ est égale à 0,1 et varie peu chez le rat normal. Au cours de l'hypertrophie compensatrice, cette teneur ne varie qu'à la 36ème et la 48ème heure, où nous avons une augmentation importante. Cependant, comme pour les PL cytoplasmiques, il n'est pas possible de leur attribuer un rôle précis, car la cortisone à forte dose, qui inhibe la multiplication cellulaire, n'empêche pas cette augmentation des PL nucléaires.

B/ Dans les noyaux des lobes normaux du foie au temps zéro, le rapport $\frac{P.ARN}{P.ADN} = 0,17$, ce rapport s'élève dès la 12ème heure, qui suit l'hépatectomie : il est de 0,25 à 0,30 à la 18ème heure, c'est-à-dire que la concentration de l'ARN augmente contemporainement dans le noyau et le cytoplasme La synthèse de l'ARN nucléaire comme celle de l'ARN cytoplasmique précède donc celle de l'ADN. De la 18ème à la 36ème heure, ce rapport ne varie pas de façon significative puis diminue progressivement.

Nous essayons de préciser le rôle d'intermédiaire que ces faits permettent d'assigner à l'ARN nucléaire entre les phénomènes cytoplasmiques et le déclanchement des synthèses d'ADN.

II - ACTION DE LA CORTISONE SUR L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

A/ Nous avons exposé les raisons qui nous ont conduit à expérimenter les effets de la cortisone sur l'hypertrophie et l'hyperplasie cellulaire selon qu'on l'administre à l'animal à faible ou forte dose, après ablation des surrénales ou pas.

B/ La cortisone à faible dose

Nous avons montré que la surrénalectomie associé à l'hépatectomie partielle empêche la survie du Rat.

L'injection de cortisone à raison de 0,5 mg par 100 g de poids vif et par jour permet la survie de la majorité des animaux ayant subi la double intervention.

On constate qu'il n'y a pas de différences significatives dans l'évolution des divers constituants à la 24ème heure et 48ème heure.

La seule modification nette concerne les phospholipides.

Chez l'animal témoin non surrénalectomisé, traité à la cortisone ou non, les Phospholipides subissent une augmentation rapide et nette (de 1250 µ g de P par g de tissu à 1440 à la 24ème heure) ; chez l'animal surrénalectomisé et traité à la cortisone, la teneur reste fixe et égale à 1250 µg par g à la 24ème heure. A la 48ème heure, la concentration des PL est la même dans le foie hypertrophié des 2 séries d'animaux.

C/ La cortisone à forte dose

Chez les animaux auxquels on a injecté des quantités de cortisone 10 fois plus élevées (5 mg/100 g de Rat par 24 h.) 8 jours avant les opérations, que l'animal soit surrénalectomisé ou pas, on assiste à un phénomène d'intoxication.

Ce traitement inhibe la régénération hépatique d'une façon remarquable.

a) Au bout de 48 heures, nous constatons sur le foie total une augmentation de poids de 37 p. 100 au lieu de 78 p. 100.

en ADN : 10 p. 100 au lieu de 86 p. 100. L'inhibition de la synthèse d'ADN est accompagnée d'une diminution considérable de la concentration qui tombe à 100 µ g de P.ADN par g de foie frais au lieu de 180 µg.

en ARN : 66 p. 100 d'augmentation au lieu de 150 p. 100. La synthèse d'ARN est donc beaucoup moins inhibée que celle de l'ADN.

b) En ce qui concerne les noyaux, nous avons constaté un certain nombre de faits lorsque l'animal reçoit ces fortes doses de cortisone.

- Lors du prélèvement au temps zéro, alors que le foie accuse une augmentation importante de l'ARN cytoplasmique, il n'y a aucune augmentation de l'ARN dans les noyaux.

- 48 heures après l'hépatectomie, au contraire l'augmentation de l'ARN nucléaire est comparable à celle trouvée chez le rat témoin non injecté

Le rapport $\frac{ARN}{ADN}$ est le même dans le foie des 2 groupes de Rats.

La signification de ces faits est discutée, ils montrent que la synthèse d'acide ribonucléique n'est pas inhibée, mais qu'elle n'entraîne plus la stimulation de la synthèse d'ADN, il n'y a pas multiplication cellulaire.

III - MECANISME MOTEUR DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

Pour expliquer l'apparition de mitoses au cours de l'hypertrophie compensatrice, la plupart des auteurs envisagent un processus humoral semblable à ceux mis en évidence au cours de la croissance embryonnaire ou au cours des régénérations proprement dites. Ces mécanismes mettent en oeuvre soit des "stimulines" soit des inhibiteurs spécifiques.

L'hypothèse qui jouit de la plus grande faveur à l'heure actuelle, est celle de GLINOS qui considère l'albumine sérique comme le régulateur du nombre des mitoses hépatiques.

Nous montrons que les modifications des protéines sanguines ne sont pas synchronisées avec les synthèses caractéristiques de l'hypertrophie compensatrice, et que l'hypothèse de GLINOS ne peut être retenue sans modifications.

Nous sommes amené à considérer que c'est l'élévation du niveau de travail cellulaire, qui conditionne l'hypertrophie puis l'hyperplasie cellulaire. Ce niveau de travail provoque d'abord une synthèse d'ARN cytoplasmique, et c'est cette synthèse d'ARN cytoplasmique qui constitue selon nous, le facteur déclanchant les mitoses.

x

x x

Le deuxième aspect de nos recherches ressort des faits expérimentaux rassemblés dans la dernière partie de notre mémoire, dans laquelle nous envisageons les modifications biochimiques qui accompagnent deux autres cas d'hyperplasie des cellules hépatiques :

d'une part la croissance embryonnaire

d'autre part la croissance des cellules néoplasiques lorsque nous avons affaire à des nodules non dédifférenciés, dont les éléments cellulaires sont constitués par des hépatocytes.

Nous appuyant sur les faits mis en évidence dans le cas de l'hypertrophie compensatrice, nous avons plus particulièrement examiné ce que deviennent les rapports $\frac{\text{ARN cyto.}}{\text{ADN}}$ et $\frac{\text{ARN nucl.}}{\text{ADN}}$. D'autre part, nous avons pris en considération ces mêmes rapports pour le foie de rats ayant soit reçu de la cortisone, soit subi un jeûne protéique ou total. Ces rapports varient dans des limites étroites chez le rat normal.

Dans les foies en cours de multiplication cellulaire, l'ARN nucléaire est augmenté, mais suivant le type d'hyperplasie, on a des valeurs différentes du rapport $\frac{\text{ARN cyto}}{\text{ADN}}$: supérieur à la normale dans le cas de l'hypertrophie compensatrice, sensiblement égal dans les cellules cancéreuses différenciées, inférieur dans les foies embryonnaires.

Par contre, l'ARN nucléaire reste normal lorsque le rat a été traité à la cortisone ou maintenu à un jeûne protéique, c'est-à-dire lorsque l'animal est soumis à des influences qui restent du domaine métabolique- le rapport $\frac{\text{ARN cyto}}{\text{ADN}}$, est lui augmenté dans le cas du traitement à la cortisone, diminué dans le cas du jeûne protéique.

Enfin, si le rat subit un jeûne total prolongé jusqu'au stade prémortel, il y a une chute nette des 2 rapports.

Pour illustrer ces variations, nous proposons une représentation graphique simple : en portant en ordonnées les limites du rapport $\frac{\text{ADN cyto}}{\text{ADN}}$ et en abscisses les limites du rapport $\frac{\text{ARN nucl.}}{\text{ADN}}$, nous pouvons découper le graphique en un certain nombre de zones à l'intérieur desquelles viennent se classer les divers cas envisagés.

La signification biochimique et biologique de ces résultats est discutée et leur intérêt dégagé. Ils suggèrent des recherches précises susceptibles de contribuer à la connaissance et des mécanismes de la cancérisation de la cellule hépatique et des caractéristiques de la multiplication cancéreuse.

BIBLIOGRAPHIE

Revues Générales

FISHBACK, F.C. (1929) Arch.path. (Lab. Med.) 7, 955

GLINOS, A.D. (1958) The Chemical Basis of development, J. Hopkins Press, Baltimore

HARKNESS, R.D. (1957) Brit. Med. Bull. 13, 87

TERROINE, E. (1960) "Le Métabolisme nucléique". Ed. Centre National de la Recherche Scientifique - Paris

Articles

ADIBI, S., PASCHKIS, K.E., CANTAROW, A. (1959) Exptl. Cell Research 18, 396

AKAMATSU, N. (1923) Virchow's Arch. path. 240, 308

BARONE, P. (1956) Biol. Lati. Milano 9/3, 399

BARTON, A.D. (1954) Fed. Proc. 13, 422

BEAMS, H.W. et KING R.L. (1942) Anat. Record. 83, 281

BEGG, R.W., STICH, H. (1958) 7ème Congrès Internat. Cancer. London Abstracts of papers, 130

BLOMQUIST, K. (1957) Acta. Pathol. et Microbiol. Scand. supp. 121, 65

BOLLUM, F.J. (1959) J. Biol. Chem. 234, 2733

BOLLUM, F.J. et POTTER, V.R. (1959) Cancer Research 19, 561

BRACHET, J. (1957) in Biochemical Cytology 103, Academic Press - New-York

BRUES, A.M., MARBLE, B.B. (1937) J. Exptl. Med. 65, 15

BUCHER, N.L.R., GLINOS, A.D. (1950) Cancer Res. 10, 324

BUCHER, N.L.R., SCOTT, J.F., AUB, J.C. (1950) Cancer Res. 10, 207

BULLOUGH, W.S. (1955) Vitamins and Hormones 13, 261

CATER, D.B., HOLMES, B.E., MEE, L.K. (1957) Bioch. Journ. 66, 482

CHANUTIN, A., HORTENSTINE, J.C., COLE, W.S., LUDEWIG, S. (1938) J. Biol. Chem. 123, 247

CHANY, E. (1961) Thèse de Doctorat d'Etat - Paris

CHAUVEAU,J. (1954) 3ème Congrès de Biochimie - Paris

CHAUVEAU,J., MOULÉ, Y., ROUILLER Ch. (1956) Exptl. Cell Research 11, 317

CHAYEN, R., CHAYEN, J., ROBERTS, E.R. (1959) Bioch. Biophys. Acta 31, 186

CHRISTIENSEN, B.G., JACOBSEN, E. (1949) Acta Med. Scand. suppl. 234, 103

CROISILLE, Y. (1958) Arch. Anat. Micros. et Med. exper. 47/3, 359

DAVIDSON, J.N. et WAYMOUTH, C. (1944) Biochem. J. 38, 379

EINHORN, S.L., HIRSCHBERG, E., GELLHORN, A. (1954) J. Gen. physiol. 37, 559

FLEURY, P. (1955) Fiches techniques de chimie biologique. Véga - Paris.

FONTAINE, Th. et VEIL, C. (1946) C.R. soc. biol. 140, 159

FORTI, C. (1954) Boll. Soc. Ital. Biol. spes. 30, 704

FRAYSSINET, C., CHANY, E., DERACHE, R. (1959) C.R. Acad. Sci. 248, 1862

FRAZER, S.C. et DAVIDSON, J.N. (1953) Exptl. Cell Research 4, 316

FRIEDRICH-FREKSA, H., ZAKI, F.G. (1954) Z. Naturforsch. 96, 394

GAVOSTO, F., PILERI, A., DISTASI, M., CAMURATI, P., TEDESCHI, M., VALENTINO,S. (1957) Minerva Med. 1, 34

GLASS B. (1958) in the Chemical Basis of development, J. Hopkins Press - Baltimore

GLINOS, A.D. (1959) in Thomas J.A., Problèmes d'ultrastructure et de fonctions nucléaires, 197. Ed. Masson - Paris.

GLINOS, A.D., GEY, G.O. (1952) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 80, 421

GORNALL, , BARDAWILL, , DAVID, (1949) J. Biol. Chem. 177, 751

HALVERSON, H. (1958) Bioch. Biophys. Acta, 27, 267

HAMMARSTEN E. (1951) Ciba foundation conference on isotopes in biochemistry, 203, Churchill London

HARKNESS, R.D. (1952) J. Physiol. G.B. 116, 373 et 117, 267

HEMINGWAY, J.T., CATER, D.B. (1958) Nature 181, 1065

HIGGINS, G.M., ANDERSON, R.M. (1931) Arch. path. 12, 186

JAFFÉ, J.J. (1954) Anat. Record. 120, 935

ARDETZKI, Ch. D., BARNUM, C.P., VERMUND, H. (1956) J. Biol. Chem. 222, 421

OHNSON, R.M, ALBERT, S. (1958) J. Biol. Chem. 234, 2

OHN R. (1958) Exptl. Cell Research 14, 228

URU, M., KOSAKI, G., AOKI, Y., ITO, E. (1960) Gann, 51, 207

E BRETON, E. (1955) in Biochem. problems of lipids. Butterworths - London, 412

ECOMTE du NOUY,

ENDER, Th. (1950) C.R. Soc. Biol. 144, 1407

ENDER, Th. (1955) Rev. Suisse Zool. 62, 268

ENDER, Th. (1956) Bull. Soc. Zool. Fr. 81, 192

ENDER, Th. (1956) Année biol. 60, 457

OONEY, W.B. (1960) in The Cell nucleus, 98, Butterworths

UDEWIG, S., MINOR G.R., HORTENSTINE, J.C. (1939) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42, 158

ACHEBOEUF, M., DELSAL, J.J. (1943) Bull. soc. chim. Biol. 25, 116

ARSHAK, A., BYRON, R.L.Jr (1945) Proc. soc. exp. Biol. 59, 200

ARSHAK, A., WALKER, A. (1945) Amer. J. physiol. 143, 226

EJBAUM, W. (1939) Hoppe Seyler Z. 258, 117

EYER, A., SCHAEFFER, G. (1914) J. physiol. path. Gén. 16, 21

OLIMARD, R. (1959) Rev. franc. études clin. et biol. 4, 652

ONOD, J. (1942) Thèse de Doctorat es Sciences

ONOD, J. (1958) Recherches sur la croissance des cultures bactériennes. Ed.Hermann Paris,

OULÉ, Y. (1953) Arch. Sci. physiol. 7, 161

OULÉ, Y. (1959) Arch. Sci. physiol. 13, 379

ARUSE, S. (1959) Mie. Med. J. Japan. 9, 227

OARA, H. (1957) J. biophys. biochem. cytol. 3, 949

OVIKOFF, A.B., POTTER, V.R. (1948) J. Biol. Chem. 173, 223

YGAARD, O., RUSH, H.P. (1955) Cancer Res. 15, 240

GAWA, K., NOWINSKI, W.W. (1958) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 99, 350

PETERMANN, M.L., MIZEN, N.A., HAMILTON, M.G. (1953) Cancer Res. 13, 372

RASHID, R. (1958) Thèse d'Université - Paris.

REID, E. (1955) in Hypophyseal growth hormone. Nature and action, 235
Ed. Mc Graw-Hill New-York

ROBERTS, K.B., FLOREY, H.W., JOKLIK, W.K. (1952) Quart. J. Exp. physiol. 37, 239

ROGERS, A.E., SHAKA, J.A., PECHET, J., Mac DONALD, R.A. (19 1)
Amer. J. Path. 39, 561

SAETREN, H. (1956) Exper. Cell Research 11, 229

SCHMIDT, G., THANNHAUSER, S.J. (1945) J. Biol. Chem. 161, 83

SMELLIE, R.M.S. (1961) Congrès intern. Biochim. Moscou. Symposium n° II.
Reprint 43

SMYTHE, R.L., MOORE, R.O. (1958) Surgery 44, 561

STONE, C.S. (1935) Arch. Surg. Chicago 31, 662

STOWELL, R.E. (1948) Arch. path. 46, 164

TEIR, H., LARMO, A., ALHO, A., BLOMQUIST, K. (1957) Exper. Cell Research
13, 147

TEIR, H., RAVANTI, K. (1953) Exptl. Cell Research 5, 500

TEISSIER, G. (1936) Ann. physiol. 12, 527

TREMOLIERES, J., Thèse de Sciences, Paris 1954

Von Der DECKEN, A. HULTIN, T. (1960) Exptl. Cell Research 19, 591

WEBER, G., CANTERO, A. (1957) Exp. Cell Research 13, 125

WRBA, H., RANZ, H., RIPOLL-GOMEZ, M. (19 0) Naturwis. 47, 306

WRBA, H., RIPOLL-GOMEZ, M., RANZ H. (1960) Naturwiss. 47, 182

ZAHN, R.K. (1961) Intern. Biophysics Congress Stockholm, 231

ZAKI, F.G. (1954) Z. Naturforschg. 9 b, 239

ZILVERSMIT, D.B. (1960) Amer. J. Med. 29, 832

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Intervention des DNases et des RNases dans les phénomènes de croissance.

Vu et approuvé :

Paris, le 30 Mars 1962

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKI

VU

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE